

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
PARIS

①⑪ N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 720 408**

②① N° d'enregistrement national :

**94 06594**

⑤① Int Cl<sup>6</sup> : C 12 P 21/02, 21/08, A 61 K 39/002, 39/395

⑫

**DEMANDE DE BREVET D'INVENTION**

**A1**

②② Date de dépôt : 31.05.94.

③⑦ Priorité :

⑦① Demandeur(s) : PASTEUR MERIEUX Sérums et  
Vaccins société anonyme — FR et TRANSGENE  
(S.A.) société anonyme — FR.

④③ Date de la mise à disposition du public de la  
demande : 01.12.95 Bulletin 95/48.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule.*

⑥① Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦② Inventeur(s) : Quentin épouse Millet Marie-José,  
Bernadette, Jacqueline, Kang épouse Lissolo Ling,  
Mazarin Véronique, Legrain Michèle et Jacobs Eric.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Lavoix.

⑤④ Fragments Tbp2 de *Neisseria meningitidis*.

⑤⑦ L'invention a pour objet un polypeptide ayant une sé-  
quence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-  
unité Tbp2 du récepteur transferrine d'une souche de  
*Neisseria meningitidis* de type IM2169 ou IM2394 dont les  
premier, deuxième et troisième domaines sont définis par  
alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de  
la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective,  
IM2169 ou IM2394, notamment par délétion totale ou par-  
tielle d'au moins un domaine de ladite sous-unité Tbp2 de  
type IM2169 ou IM2394, à condition que le premier et  
deuxième domaine ne soient pas simultanément et totale-  
ment délétés.

FR 2 720 408 - A1



La présente invention a pour objet des polypeptides dérivés de la sous-unité Tbp2 du récepteur transferrine de *Neisseria meningitidis*, leur utilisation à titre thérapeutique notamment vaccinal, ainsi que les fragments d'ADN codant pour ces polypeptides.

5

D'une manière générale, les méningites sont soit d'origine virale, soit d'origine bactérienne. Les bactéries principalement responsables sont : *N. meningitidis* et *Haemophilus influenzae*, respectivement impliquées dans environ 40 et 50 % des cas de méningites bactériennes.

10

On dénombre en France, environ 600 à 800 cas par an de méningites à *N. meningitidis*. Aux Etats-Unis, le nombre de cas s'élève à environ 2 500 à 3 000 par an.

15 L'espèce *N. meningitidis* est subdivisée en sérogroupes selon la nature des polysaccharides capsulaires. Bien qu'il existe une douzaine de sérogroupes, 90 % des cas de méningites sont attribuables à 3 sérogroupes : A, B et C.

20 Il existe des vaccins efficaces à base de polysaccharides capsulaires pour prévenir les méningites à *N. meningitidis* sérogroupes A et C. Ces polysaccharides tels quels ne sont que peu ou pas immunogéniques chez les enfants de moins de 2 ans et n'induisent pas de mémoire immunitaire. Toutefois, ces inconvénients peuvent être surmontés en conjuguant ces polysaccharides à une protéine porteuse.

25 Par contre, le polysaccharide de *N. meningitidis* groupe B n'est pas ou peu immunogène chez l'homme, qu'il soit sous forme conjuguée ou non. Ainsi, il apparaît hautement souhaitable de rechercher un vaccin à l'encontre des méningites induites par *N. meningitidis* notamment du séro groupe B autre qu'un vaccin à base de polysaccharide.

30 A cette fin, différentes protéines de la membrane externe de *N. meningitidis* ont déjà été proposées. Il s'agit en particulier du récepteur membranaire de la transferrine humaine.

35 D'une manière générale, la grande majorité des bactéries ont besoin de fer pour leur croissance et elles ont développé des systèmes spécifiques d'acquisition de ce métal. En ce qui concerne notamment *N. meningitidis* qui est un pathogène strict de l'homme, le fer ne peut être prélevé qu'à partir de protéines humaines de transport du fer telles que la transferrine et la lactoferrine puisque la quantité de fer sous forme libre est négligeable chez

l'homme (de l'ordre de  $10^{-18}$  M), en tout cas insuffisante pour permettre la croissance bactérienne.

5       Ainsi, *N. meningitidis* possède un récepteur de la transferrine humaine et un récepteur de la lactoferrine humaine qui lui permettent de fixer ces protéines chélatrices du fer et de capter par la suite le fer nécessaire à sa croissance.

10       Le récepteur de la transferrine de la souche *N. meningitidis* B16B6 a été purifié par Schryvers et al (WO 90/12591) à partir d'un extrait membranaire. Cette protéine telle que purifiée apparaît essentiellement constituée de 2 types de polypeptides : un polypeptide d'un poids moléculaire apparent élevé de 100 kD et un polypeptide d'un poids moléculaire apparent moindre d'environ 70 kD, telles que révélés après électrophorèse sur gel de de polyacrylamide en présence de SDS.

15       Le produit de la purification notamment mise en oeuvre par Schryvers est par définition arbitraire et pour les besoins de la présente demande de brevet, appelé récepteur de la transferrine et les polypeptides le constituant, des sous-unités. Dans la suite du texte, les sous-unités de poids moléculaire élevé et de poids moléculaire moindre sont respectivement appelées Tbp1 et Tbp2.

20

25       D'autre part, depuis les travaux pionniers de Schryvers et al, on a découvert qu'il existait en fait au moins 2 types de souches qui diffèrent par la constitution de leurs récepteurs de la transferrine respectifs. Ceci a été mis en évidence en étudiant des extraits membranaires de plusieurs dizaines de souches de *N. meningitidis* d'origines variées. Ces extraits membranaires ont tout d'abord été soumis à une électrophorèse sur gel de polyacrylamide en présence de SDS, puis électrotransférés sur feuilles de nitrocellulose. Ces feuilles de nitrocellulose ont été incubées :

- 30       a) en présence d'un antisérum de lapin dirigé contre le récepteur de la transferrine purifié à partir de la souche *N. meningitidis* B16B6, aussi appelée IM2394 ;
- b) en présence d'un antisérum de lapin dirigé contre le récepteur de la transferrine purifié à partir de la souche *N. meningitidis* M982, aussi appelée IM2169 ; ou
- 35       c) en présence de la transferrine humaine conjuguée à la peroxydase.

En ce qui concerne a) et b), la reconnaissance des sous-unités du récepteur de la transferrine est révélée par addition d'un anticorps anti-immunoglobulines de lapin couplé à la peroxydase, puis par addition du substrat de cette enzyme.

- 5 Les tableaux I et II ci-dessous indiquent le profil de certaines souches représentatives tel qu'il apparait sur gel de polyacrylamide à 7,5 % après électrophorèse en présence de SDS ; les bandes sont caractérisées par leur poids moléculaires apparents exprimés en kilodaltons (kD) :

10

	Souches		
Tableau I	2394 (B; 2a; P1.2:L2,3) 2228 (B; nd) 2170 (B; 2a:P1.1:L3)	2234 (Y; nd) 2154 (C; nd) 2448 (B; nd)	550 (C; 2a:) 179 (C; 2a:P1.2)
Détection avec l'antisérum anti-récepteur 2394	93 68	93 69	99 69
Détection avec l'antisérum anti-récepteur 2169	93	93	99
Détection avec la transferrine peroxydase	68	69	69

N.B. : Entre parenthèses sont indiqués dans l'ordre le séro groupe, le sérotype, le sous-type et l'immunotype.

15

Souches									
Tableau II	2169 (B:9:P1.9)	1000 (B:nd)	1604 (B:nd)	132 (C:15:P1.16)	1001 (A:4:P1.9)	876 (B:19:P1.6)	1951 (A:nd)	2449 (B:nd)	867 (B:2b:P1.2)
Détection avec l'antisérum anti-récepteur 2394	96	98	98	98	98	96	94	94	93
Détection avec l'antisérum anti-récepteur 2169	96	98	98	98	98	96	94	94	93
Détection avec la transferrine peroxydase	87	85	83	81	79	88	87	85	85

N.B. : Entre parenthèses sont indiqués dans l'ordre le sérotype, le sous-type et l'immunotype.

Les résultats répertoriés dans les 2 premières lignes des tableaux montrent qu'il existe 2 types de souches :

Le premier type (Tableau I) correspond à des souches qui possèdent un récepteur dont les 2 sous-unités dans les conditions expérimentales utilisées, sont reconnues par l'antisérum anti-récepteur IM2394 tandis que seule la sous-unité de haut poids moléculaire est reconnue par l'antisérum anti-récepteur IM2169.

Le second type (Tableau II) correspond à des souches qui possèdent un récepteur dont les 2 sous-unités dans les conditions expérimentales utilisées, sont reconnues par l'antisérum anti-récepteur IM2169 tandis que seule la sous-unité de haut poids moléculaire est reconnue par l'antisérum anti-récepteur IM2394.

En conséquence, il existe une diversité antigénique au niveau de la sous-unité de moindre poids moléculaire. Cette diversité est toutefois restreinte puisqu'elle se résout en 2 grands types, contrairement à ce qui est suggéré par Griffiths et al, FEMS Microbiol. Lett. (1990) 69 : 31.

Conformément à cela, il sera fait référence dans la suite du texte à des souches de type IM2169 ou de type IM2394.

Outre les souches cités dans le tableau II, des souches de type IM2169 sont par exemples les souches S3032 (12, P 1.12.16), 6940 (19, P 1.6), M978 (8, P 1.1, 7), 2223 (B : nd), 1610 (B : nd), C708 (A : 4, P 1.7), M981 (B : 4), aussi appelée 891, et 2996 (B : 2b, P 1.2). Le déposant a reçu, par envoi gracieux, les souches S3032, M978 et M981 du Dr. J. Poolman (RIVM, Bilthoven, Pays-Bas), et la souche C708 du Dr. Achtman (Max Plank Institute, Berlin, Allemagne).

La souche IM2154 (séro groupe C) est citée à titre d'exemple comme étant de type IM2394.

En vertu des précédentes constatations, on pouvait supposer qu'un vaccin efficace à l'encontre de toutes les infections à *N. meningitidis* pourrait être constitué de manière suffisante, de la sous-unité de haut poids moléculaire, quelle que soit la souche d'origine du récepteur, puisque cette dernière est reconnue par les 2 types d'antisérums. Toutefois, il semble que cela ne puisse être le cas dans la mesure où la sous-unité de haut poids

moléculaire ne serait pas capable d'induire la production d'anticorps de type neutralisant. Seule la plus petite des 2 sous-unités du récepteur (Tbp2) serait capable de remplir cette fonction.

5 Les séquences en acides aminés des sous-unités Tbp2 des souches IM2169 et IM2394 ont été divulguées dans la demande de brevet EPA 586 266 (publiée le 9 Mars 1994) ainsi que les fragments d'ADN correspondants. Ces séquences sont reprises dans les SEQ ID NO 1 à 4 de la présente demande.

10 Dans les SEQ ID NO 5 à 10 sont présentées les séquences des sous-unités Tbp2 des souches de type IM2169, soient les souches M978, 6940 et S3032.

On indique de plus que la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2154 (type IM2394) diffère par deux acides aminés de la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2394, en positions 15 306 et 510.

On a maintenant trouvé qu'une sous-unité Tbp2 quelque soit la souche d'origine, présentait en termes de structures, trois domaines principaux associés pour au moins l'un d'entre eux à des propriétés particulières. Par définition, les domaines de Tbp2 IM2169 et 20 Tbp2 IM2394 ont été fixés comme le montre le tableau ci-après, en indiquant la position des acides aminés, bornes incluses des différents domaines, et par référence à la numérotation apparaissant dans les SEQ ID NO 1 et 3.

	Tbp2 IM2169	Tbp2 IM2394
Domaine N-terminal ou premier domaine	1-345	1-325
Domaine charnière ou deuxième domaine	346-543	326-442
Domaine C-terminal ou troisième domaine	544-691	443-579

25 Cette définition s'applique de même à toutes les Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, après alignement d'une séquence type IM2169 ou IM2394 sur la séquence de référence, au maximum d'homologie. Ainsi, à titre d'exemple et par référence à la Figure 1, on indique la position des domaines de la sous-unité Tbp2 de M978 comme suit : premier domaine (1 - 346), deuxième domaine (347 - 557) et troisième domaine (558 - 705).

D'autre part, on a aussi trouvé que le domaine N-terminal ou premier domaine et/ou le domaine charnière ou deuxième domaine pourrait être nécessaire et suffisant, en vue d'induire un effet vaccinal chez les humains ; en conséquence de quoi, il ne serait pas indispensable d'utiliser une Tbp2 sous une forme complète. On a en particulier trouvé que le premier domaine contenait dans sa quasi intégralité le site de liaison à la transferrine, se trouvait donc très vraisemblablement exposé vers l'extérieur et par conséquent constituait un élément de choix à des fins vaccinales.

Enfin, on a trouvé que certaines régions du deuxième domaine des Tbp2 de type IM2169 étaient assez généralement variables et immunodominantes. Deux approches sont donc possibles, en vue d'un vaccin : soit on considère que les épitopes immunodominants peuvent masquer d'autres épitopes d'intérêt vaccinal et par conséquent, on les délète, soit on se sert de cette variabilité, pour ne conserver que ces régions dans un vaccin.

C'est pourquoi l'invention fournit un polypeptide ayant une séquence en acides aminés qui dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 du récepteur transferrine d'une souche de *N. meningitidis* de type IM2169 ou IM2394 dont le premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; notamment par délétion totale ou partielle d'au moins un domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 à condition que le premier et deuxième domaines ne soient pas simultanément et totalement déletés.

Par "séquence qui dérive d'une autre séquence" on entend bien évidemment une séquence issue par processus intellectuel de cette autre séquence.

De manière plus particulière, un polypeptide selon l'invention possède une séquence d'acides aminés qui dérive d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 :

(i) notamment par délétion totale ou partielle d'au moins un domaine de ladite sous-unité Tbp2 sélectionné parmi les deuxième et troisième domaines ; de préférence par délétion totale ou partielle du troisième domaine ou des deuxième et troisième domaines ;

(ii) notamment par délétion totale des premier et troisième domaines, ou



(iii) notamment par délétion intégrale du troisième domaine et par délétion partielle du premier domaine, optionnellement par délétion partielle du deuxième domaine.

5

D'une manière avantageuse, un polypeptide selon l'invention présente une délétion partielle, quasi totale ou totale du troisième domaine, de préférence totale. Dans ce cas là, le premier ainsi que le deuxième domaine peuvent être maintenus dans leur intégralité, partiellement ou totalement délété; ceci indépendamment l'un de l'autre.

10

Sont possibles les combinaisons suivantes (sachant que les premier, deuxième et troisième domaines dans leur intégralité sont respectivement représentés par 1, 2 et 3, et que O et Δ signifient de manière respective, partiellement et totalement délété) :

15

1, 2, Δ3 ; 1, O2, Δ3 ; 1, Δ2, Δ3 ;  
O1, 2, Δ3 ; O1, O2, Δ3 ; O1, Δ2, Δ3 ;  
Δ1, 2, Δ3 ; Δ1, O2, Δ3 ;

20

1, 2, O3 ; 1, O2, O3 ; 1, Δ2, O3 ;  
O1, 2, O3 ; O1, O2, O3 ; O1, Δ2, O3 ;  
Δ1, 2, O3 ; Δ1, O2, O3 ;

25

Est aussi d'intérêt, un polypeptide selon l'invention dérivé d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 par délétion partielle du deuxième domaine, qui comporte dans leur intégralité ou quasi intégralité le premier et troisième domaines ; soit la combinaison 1, O2, 3. (Par "domaine maintenu dans sa quasi-intégralité" on entend ici et dans la suite du texte, un domaine modifié en un très faible nombre de positions, environ 5 maximum.) Un polypeptide selon l'invention peut aussi répondre à la combinaison O1, O2, 3, la délétion partielle du premier domaine portant avantageusement sur la région homologue de celle de Tbp2 IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé approximativement en position 40.

30

Lorsqu'un polypeptide selon l'invention dérive notamment par délétion partielle du deuxième domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169, cette délétion partielle porte avantageusement sur une ou des régions du deuxième domaine qui est (sont) l'(les) homologue(s) des régions de la séquence IM2169 allant :

35

- (i) de l'acide aminé en position 362 à l'acide aminé en position 379 ;
- (ii) de l'acide aminé en position 418 à l'acide aminé en position 444 ;
- (iii) de l'acide aminé en position 465 à l'acide aminé en position 481 ; et
- (iv) de l'acide aminé en position 500 à l'acide aminé en position 520.

De préférence, la délétion partielle porte simultanément sur les quatre régions (i) à (iv) sus-décrites.

Lorsqu'un polypeptide selon l'invention dérive notamment par délétion intégrale du troisième domaine et délétion quasi intégrale du deuxième domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 et comporte l'intégralité du premier domaine ou dérive en outre par délétion de la partie N-terminale du premier domaine, la délétion quasi intégrale du deuxième domaine s'étend sur la région qui :

- dans le cas d'un polypeptide dérivé d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169, est l'homologue de la région du deuxième domaine de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant de l'acide aminé dans l'une des positions 346 à 361 à l'acide aminé en position 543 ;
- dans le cas d'un polypeptide dérivé d'une sous-unité Tbp2 de type IM2394, est l'homologue de la région du deuxième domaine de la sous-unité Tbp2 IM2394 allant de l'acide aminé dans l'une des positions 326 à 341 à l'acide aminé en position 442.

Lorsqu'un polypeptide selon l'invention dérive notamment par délétion partielle du premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, cette délétion partielle porte avantageusement sur tout ou partie de la région :

- (i) qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 281 ; ou

- (ii) qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2394 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 266.

5           A titre d'exemple de ce qui précède, on cite une délétion d'intérêt portant sur la région :

- (i) qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé  
10           approximativement en position 40 ; ou

- (ii) qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2394 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé  
15           approximativement en position 45.

15

La séquence de type IM2169 ou IM2394 à partir de laquelle est dérivée celle d'un polypeptide selon l'invention présente un degré d'homologie avec la séquence de référence respective, IM2169 ou IM2394, avantageusement d'au moins 75%, de préférence d'au moins 80%, de manière plus particulièrement préférée d'au moins 90%.

20

Selon un mode de réalisation tout particulièrement préféré, un polypeptide selon l'invention possède une séquence dérivée de celle de la sous-unité Tbp2 IM2169 ou IM2394.

25

Le degré d'homologie peut être aisément calculé en alignant les séquences de manière à obtenir le degré maximal d'homologie ; pour ce faire, il peut être nécessaire d'introduire artificiellement des emplacements vacants, comme cela est illustré dans les Figures 1 à 4. Une fois que l'alignement optimal est réalisé, le degré d'homologie est établi en comptabilisant toutes les positions dans lesquelles les acides aminés des deux séquences  
30           se retrouvent à l'identique, par rapport au nombre total de positions.

30

Il serait fastidieux de décrire des séquences homologues autrement que de manière générique, en raison du trop grand nombre de combinaisons. L'homme du métier connaît toutefois les règles générales qui permettent de remplacer un acide aminé par un autre sans  
35           abolir la fonction biologique ou immunologique d'une protéine.

A titre d'exemple préféré, on cite un polypeptide selon l'invention dont la séquence possède au moins 75%, de manière avantageuse au moins 80%, de préférence au moins 90%, de manière tout à fait préférée 100% d'homologie avec :

- 5            (i) la séquence telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 345 ;
- (ii) la séquence telle que montrée dans l'ID SEQ NO 3, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 325 ou 442 ;
- 10           (iii) la séquence telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 691 ou 543, déletée des régions 362-379, 418-444, 465-481 et 500-520 ;
- 15           (iv) la séquence telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 346 à l'acide aminé en position 543.

Des polypeptides répondant à la définition donnée au paragraphe précédent sont illustrés comme suit :

- 20           (i) Un polypeptide selon l'invention dont la séquence est substantiellement telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, 5, 7 ou 9, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 350, 351, 354 ou 358 respectivement ;
- 25           (ii) Un polypeptide selon l'invention dont la séquence est substantiellement telle que montrée dans l'ID SEQ NO 3 de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 330 ;
- (iii) Un polypeptide selon l'invention dont la séquence est substantiellement telle que montrée dans :
  - 30           - l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 691, déletée des régions 362-379, 418-444, 465-481 et 500-520 ;
  - 35           - l'ID SEQ NO 5, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 705, déletée des régions 365-382, 421-453, 474-495 et 514-534 ;

- l'ID SEQ NO 7, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 693, déléetée des régions 366-383, 422-448, 469-485 et 504-524 ; ou
- 5        - l'ID SEQ NO 9, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 699, déléetée des régions 372-389, 428-454, 475-491 et 510-529 ; et

(iv) Un polypeptide selon l'invention dont la séquence est substantiellement telle que montrée dans :

10

- l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 346 à l'acide aminé en position 543,

15

- l'ID SEQ NO 5, de l'acide aminé en position 347 à l'acide aminé en position 557,

- l'ID SEQ NO 7, de l'acide aminé en position 350 à l'acide aminé en position 557, ou

20

- l'ID SEQ NO 9, de l'acide aminé en position 354 à l'acide aminé en position 551,

Des polypeptides particuliers répondant aux définitions données aux points (i) à (iv) sont décrits dans les exemples qui suivent.

25

Un polypeptide selon l'invention possède une séquence d'acide aminés qui comprend au moins 10, avantageusement au moins 20, de préférence au moins 50, de manière tout à fait préférée au moins 100 acides aminés.

30

Bien évidemment, un polypeptide selon l'invention peut aussi comprendre de manière additionnelle, une séquence d'acides aminés qui ne présente pas d'homologie avec les séquences des sous-unités Tbp2 des souches IM2169 et IM2394 ; séquences qui sont montrées dans les ID SEQ NO 1 et 3 de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position C-terminale.

35

D'une manière générale, une séquence additionnelle peut être celle de tout autre polypeptide à l'exclusion de Tbp2.

5 Par exemple, une séquence additionnelle peut être celle d'un peptide signal localisée en position N-terminale d'un polypeptide selon l'invention. Des exemples de séquence signal sont montrés dans les ID SEQ NO 1 à 4. D'autre part, on indique qu'une séquence signal hétérologue appropriée peut être une séquence signal d'un gène codant pour une lipoprotéine.

10 L'invention a aussi pour objet :

- (i) un fragment d'ADN isolé codant pour un polypeptide selon l'invention ;
- 15 (ii) une cassette d'expression qui comprend au moins un fragment d'ADN selon l'invention, placé sous le contrôle d'éléments capables d'assurer son expression dans une cellule-hôte appropriée ; et
- (iii) un procédé de production d'un polypeptide selon l'invention, selon lequel on cultive une cellule-hôte comportant une cassette d'expression selon  
20 l'invention.

Par "fragment d'ADN isolé", on signifie qu'un fragment d'ADN selon l'invention n'est pas intégré dans un fragment d'ADN codant pour une sous-unité Tbp2 complète.

25 Dans la cassette d'expression, le fragment d'ADN selon l'invention peut être ou non associé à un bloc d'ADN codant pour un peptide signal hétérologue ou non, au polypeptide codé par ledit fragment d'ADN, selon que l'on recherche ou non la sécrétion du polypeptide. De préférence, cette sécrétion sera recherchée.

30 Des éléments tels qu'un bloc d'ADN codant pour un peptide signal hétérologue (région signal) ou un promoteur existent déjà en assez grand nombre et sont connus de l'homme du métier. Ses compétences générales lui permettront de choisir une région signal ou un promoteur particulier qui seront adaptés à la cellule-hôte dans laquelle il envisage l'expression.

35

Aux fins du procédé selon l'invention, la cellule-hôte peut être une cellule de mammifère, une bactérie ou une levure ; ces deux dernières étant préférées. Là aussi, le choix d'une lignée particulière est à la portée de l'homme du métier.

5 L'invention concerne également un anticorps monoclonal :

- 10 (i) capable de reconnaître un épitope présent dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 ; ledit épitope ayant une séquence homologue à celle présente dans le premier domaine de la sous-unité Tbp2 de la souche IM2394 et sélectionnée parmi YKGTW (SEQ ID NO 32), EFEVDFSDKTIKGTI (ID SEQ NO 33), EGGFYGPKGEEL (ID SEQ NO 34) et AVFGAK (ID SEQ NO 35) ; et de manière optionnelle,
- 15 (ii) incapable de reconnaître l'épitope présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, dont la séquence est homologue à celle de l'épitope du premier domaine qui est reconnu.

Afin d'illustrer le point (ii) précédent, on indique à titre d'exemple que les séquences du troisième domaine de la sous-unité Tbp2 IM2394 homologues deux à deux à celles du premier domaine se trouvent respectivement en position 443 - 447, 472 - 485, 537 - 548 et 568 - 573;

20

De préférence, un monoclonal selon l'invention est :

- 25 (i) capable de reconnaître la région présente dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont la séquence est homologue à la séquence EGGFYGPKGEEL présente dans le premier domaine de la sous-unité Tbp2 de la souche IM2394 ; et de manière optionnelle,
- 30 (ii) incapable de reconnaître l'épitope présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, épitope équivalent de celui qui est reconnu, dont la séquence est homologue à la séquence SGGFYGKNAIEM présente dans le troisième domaine de la sous-unité
- 35 Tbp2 de la souche IM2394.

Un monoclonal préféré est :

- (i) capable de reconnaître l'épitope GFYGPK, présent dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de la souche IM2394 ; et
- (ii) incapable de reconnaître l'épitope équivalent présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 IM2394.

En effet, un tel monoclonal a été reconnu comme bactéricide et par conséquent on peut envisager de l'utiliser comme principe actif dans une composition pharmaceutique, en immunothérapie passive pour combattre une infection à *N. meningitidis*.

Enfin, l'invention concerne également une composition pharmaceutique comprenant à titre de principe actif, au moins un polypeptide selon l'invention.

Une composition pharmaceutique selon l'invention est notamment utile pour induire une réponse immunitaire chez les humains à l'encontre de *N. meningitidis*, entre autre un effet vaccinal de manière à protéger les humains contre des infections à *N. meningitidis*, en prévention ou en thérapie.

Une composition selon l'invention comprend avantageusement, à titre de principe actif, au moins deux polypeptides selon l'invention ; soit au moins un premier polypeptide dont la séquence dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 et au moins un deuxième polypeptide dont la séquence dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2394. De manière alternative, une composition selon l'invention peut aussi contenir au moins un polypeptide dont la séquence dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 et au moins une sous-unité Tbp2 de type IM2394.

Pour ce qui concerne le polypeptide de type IM2394, élément de la composition pharmaceutique, il est très préférable que celui-ci comporte tout ou partie de la séquence qui est homologue à celle du premier domaine de la sous-unité Tbp2 IM2394 dont il est dérivé. La partie de la séquence qui doit de préférence, être maintenue est l'homologue de la région de la sous-unité Tbp2 IM2394 allant de l'acide aminé en position 267 à l'acide aminé en position 325. La séquence d'un tel polypeptide peut dériver de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2394 notamment par délétion totale ou partielle de la région du deuxième ou troisième domaine de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.



Ainsi, en vue d'une composition pharmaceutique à deux types d'éléments (type IM2394 et type IM2169), sont plus particulièrement préférés les polypeptides de type IM2394 suivants :

5

1, 2, O3 ; 1, 2, Δ3 ; 1, O2, Δ3 ; 1, Δ2, Δ3  
O1, 2, O3 ; O1, 2, Δ3 ; O1, O2, Δ3 ; O1, Δ2, Δ3.

10 Pour ce qui concerne le polypeptide de type IM2169, élément de la composition pharmaceutique, deux approches préférées sont possibles :

(A) - Soit associer au polypeptide de type IM2394, un polypeptide qui comporte tout ou partie de la séquence qui est homologue à celle du premier domaine de la sous-unité Tbp2 IM2169 dont il est dérivé. Dans ce cas là, la partie de la séquence qui doit de  
15 préférence, être maintenue est l'homologue de la région de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant de l'acide aminé en position 282 à l'acide aminé en position 345. La séquence d'un tel polypeptide peut dériver de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 notamment par délétion totale ou partielle de la région du deuxième ou troisième domaine de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.

20

Ainsi, selon cette alternative et en vue d'une composition pharmaceutique à deux types d'éléments (type IM2394 et type IM2169), sont plus particulièrement préférés les polypeptides de type IM2169 suivants :

25

1, 2, O3 ; 1, 2, Δ3 ; 1, O2, Δ3 ; 1, Δ2, Δ3  
O1, 2, O3 ; O1, 2, Δ3 ; O1, O2, Δ3 ; O1, Δ2, Δ3.

1, O2, 3 ; O1, O2, 3.

30

Pour ce qui concerne les deux dernières possibilités (1, O2, 3 ; O1, O2, 3), la délétion partielle du deuxième domaine peut très avantageusement porter sur une ou des régions du deuxième domaine qui est (sont) l'(les) homologue(s) des régions de la séquence IM2169 allant :

35

(i) de l'acide aminé en position 362 à l'acide aminé en position 379 ;

- (ii) de l'acide aminé en position 418 à l'acide aminé en position 444 ;
- (iii) de l'acide aminé en position 465 à l'acide aminé en position 481 ; et
- 5 (iv) de l'acide aminé en position 500 à l'acide aminé en position 520.

De préférence, la délétion partielle porte simultanément sur les quatre régions (i) à (iv) sus-décrites.

- 10 (B) - Soit associer au polypeptide de type IM2394, un polypeptide dont la séquence dérive par délétion partielle du deuxième domaine et par délétion totale ou quasi totale du premier ou troisième domaine de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 et comporte le deuxième domaine dans son intégralité ( $\Delta 1$ , 2,  $\Delta 3$ ). Dans cette alternative, la composition pharmaceutique à deux types d'éléments (type IM2394 et type IM2169), peut
- 15 avantageusement contenir plusieurs polypeptides ( $\Delta 1$ , 2,  $\Delta 3$ ) de type IM2169 ; par exemple deux ou plus des polypeptides sélectionnés parmi ( $\Delta 1$ , 2,  $\Delta 3$ ) IM2169, M978, 6940 et S3032.

- Une composition pharmaceutique selon l'invention peut être fabriquée de manière
- 20 conventionnelle. En particulier on associe le ou les polypeptide(s) selon l'invention avec un adjuvant, un diluant ou un support acceptable d'un point de vue pharmaceutique. Une composition selon l'invention peut être administrée par n'importe quelle voie conventionnelle en usage dans le domaine des vaccins, en particulier par voie sous-cutanée, par voie intra-musculaire ou par voie intra-veineuse, par exemple sous forme de suspension
- 25 injectable. L'administration peut avoir lieu en dose unique ou répétée une ou plusieurs fois après un certain délai d'intervalle. Le dosage approprié varie en fonction de divers paramètres, par exemple, de l'individu traité ou du mode d'administration.

- Afin de déterminer l'objet de la présente invention, on précise que les souches de *N. meningitidis* IM2394 et IM2169 sont publiquement disponibles auprès de la Collection
- 30 Nationale de Culture des Microorganismes (CNCM), Institut Pasteur, 25 rue du Dr Roux 75015 Paris sous les numéros d'enregistrement respectifs LNP N 1511 et LNP N 1520.

- L'invention est décrite plus en détails dans les exemples ci-après et par référence aux
- 35 Figures 1 à 7.

5 La Figure 4 présente les alignements au maximum d'homologie des séquences des  
domaines charnières (deuxième domaine) de Tbp2 IM2169 (1), 6940 (2), 2223 (3), C708  
(4), M978 (5), 1610 (6), 867 (7), S3032 (8) et M981 (9). En italiques est donnée la  
numérotation de la séquence de Tbp2 IM2169, telle qu'elle apparaît dans ID SEQ NO 1. En  
gras apparaissent les séquences que l'on peut déléter selon un mode préféré. (C) indique la  
10 séquence consensus.

15

20

25 A partir du plasmide pTG3721 décrit dans la demande EPA 586 266, on introduit, par mutagenèse dirigée, un site de restriction *Hind*III en aval de la séquence codant pour Tbp2, pour générer le plasmide pTG4704.

35

OTG4915 : AAACCCGGATCCGTTGCCAGCGCTGCCGT  
HaeII

OTG4651 :

*Bsp*HI

TTTTTTCATG AGA TAT CTG GCA ACA TTG TTG TTA TCT CTG

Met Arg Tyr Leu Ala Thr Leu Leu Leu Ser Leu

5

GCG GTG TTA ATC ACC GCC GGG TGC CTG GGT GGC

Ala Val Leu Ile Thr Ala Gly Cys Leu Gly ...

\_clivage du peptide signal

10

GGC GGC AGT TTC

Le fragment PCR est ensuite digéré par *Bsp*HI et *Hae*II et inséré simultanément avec le fragment *Hae*II-*Hind*III de pTG4704 qui comporte la partie 3' de la région codant pour Tbp2, dans le plasmide pTG3704 décrit dans la demande EPA 586 266, digéré par *Nco*I et *Hind*III, pour générer le plasmide pTG5768.

15

A partir de plasmide pTG3721, on amplifie par PCR, à l'aide des amorces OTG4928 et OTG5011, un fragment comportant la séquence codant pour la partie N-terminale de Tbp2.

20

*Sph*I

OTG4928 : GTG TTT TTG TTG AGT GCA TGC CTG GGT GGC

Val Phe Leu Leu Ser Ala Cys Leu Gly Gly

\_Clivage du peptide

25

signal

OTG5011 : TGC GCAAGCTTACAGTTTGTCTTTGGTTTTTCGCGCTGCCG

*Hind*III

30

Ce fragment PCR est digéré par *Sph*I et *Hind*III, puis cloné dans le plasmide pTG4710 décrit dans la demande EPA 586 266 ; on génère ainsi le plasmide pTG5740.

35

Le fragment *Hae*II-*Hind*III de pTG5740 comportant la partie 3' de la séquence codant pour le domaine de liaison à la transferrine humaine (hTf) ( 3' de la région codant pour le premier domaine) est inséré dans le plasmide pTG3704 digéré par

*Bam*HI et *Hind*III, simultanément avec le fragment *Bam*HI-*Hae*II de pTG5768 comportant le promoteur *ara*B, la séquence signal *rlp*B et le début de la séquence codante de Tbp2 ; on génère ainsi le plasmide pTG5782. Ce vecteur comporte le promoteur *ara*B, la séquence codant pour le signal de sécrétion de RlpB fusionnée à la séquence codant pour le domaine N-terminal de Tbp2 (1 - 350).

#### 1B - Production et purification de T/2169 (1-350)

Une souche d'*E. coli* (Xac-I) est transformée par pTG5782. Les transformants sont mis en culture à 37°C en milieu M9 + succinate 0,5% + arginine 50µg/ml + ampicilline 100 µg/ml. En phase exponentielle, on ajoute 0,2% d'arabinose (inducteur). Après une heure d'induction, on prélève des cellules et des extraits sont préparés. Une analyse en Western Blot suivie d'une révélation par la hTF-peroxidase permet de détecter une bande majoritaire dont le P.M. correspond à celui attendu pour cette forme tronquée de Tbp2.

Dans un test tel décrit dans l'exemple 4 de WO93/6861 (publié : 15. 04. 93) T/2169 purifié se révèle capable d'induire des anticorps bactéricides et par conséquent devrait être utile à des fins vaccinales.

**EXEMPLE 2 :** Polypeptide T/2394 (1, O2, Δ3 ; 1-340) dont la séquence telle que montrée dans l'ID SEQ NO 2 (IM2394), de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 340.

#### 2A - Préparation du fragment d'ADN codant pour T/2394 (1-340) : Construction du vecteur pTG 5755

A partir du plasmide pTG4710 décrit dans la demande EPA 586 266, on amplifie par PCR, à l'aide des amorces OTG4873 et OTG4877, un fragment comportant la région codant pour la partie C-terminale du domaine de liaison à la hTF. Ce fragment est ensuite digéré par *Mlu*I et *Hind*III.

OTG4873 : AAAAAGCATGCATAAAACTACGCGTTACACCATTCAAGC

*Mlu*I

OTG4877 : TATATAAGCTTACGTTGCAGGCCCTGCCGCGTTTTCCCC  
HindIII

5 Le plasmide pTG4710 est digéré par *MluI* et *HindIII*. Le fragment *MluI*-*HindIII* comportant la partie 3' de la séquence codant pour Tbp2 est remplacé par le fragment PCR codant pour la partie C-terminale du domaine de liaison à la hTf. On génère ainsi le plasmide pTG5707. On remplace ensuite dans le plasmide pTG5707, un fragment *BamHI-MluI* comportant le promoteur *araB* et le début de la séquence codant pour Tbp2, par un fragment *BamHI-MluI* de pTG4764 décrit dans la demande  
10 EPA 586 266 qui comporte le promoteur *araB*, la séquence codant pour le signal de sécrétion RlpB fusionnée à la séquence codant pour le domaine N-terminal de Tbp2. On génère ainsi le plasmide pTG5755. Ce vecteur comporte le promoteur *araB*, la séquence codant pour le signal de sécrétion de RlpB fusionnée à la séquence codant pour le domaine N-terminal de Tbp2 (1 - 340).

15

## 2B - Production et purification de T/2394 (1-340)

T/2394 (1-340) est produit et purifié tel que décrit dans l'Exemple 1B.

20 Dans un test tel décrit dans l'exemple 4 de WO93/6861 (publié : 15. 04. 93) T/2394 purifié se révèle capable d'induire des anticorps bactéricides et par conséquent devrait être utile à des fins vaccinales.

25 **EXEMPLE 3 :** Polypeptide D4/2169 (1, O2, 3) dont la séquence est identique à celle telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 691, déléetée des régions 362-379, 418-444, 465-481 et 500-520.

## 30 3A - Préparation du fragment d'ADN codant pour D4/2169

### 1.1. Clonage du fragment d'ADN.

35 Le fragment d'ADN codant pour la sous-unité Tbp2 de la souche de *N. meningitidis* IM2169 est amplifié par PCR (Polymerase chain reaction) à l'aide d'amorces spécifiques complémentaires des régions 5' et 3', (respectivement A5'

et A3') sur 10 ng d'ADN génomique extrait d'une culture de bactéries de la souche IM2169.

A5' : 5' CCCGAATTCTGCCGTCTGAAGCCTTATTC 3'

A3' : 5' CCCGAATTCTGCTATGGTGCTGCCTGTG 3'

Un fragment d'ADN est ainsi obtenu et après digestion par *EcoRI*, il compte 2150 nt. Ce fragment *EcoRI* est ensuite ligué aux extrémités *EcoRI* déphosphorylées du phagemide pBluescriptSK(-) (Stratagene) pour donner le phagemide recombinant pSK/2169tbp2.

#### 1.2. Mise en oeuvre des délétions.

Le clone pSK/2169tbp2 contenant les séquences *tbp2* de la souche M982 est délété par la technique de Kunkel, PNAS (1985) 82 : 448.

En bref, la forme phagique du phagemide recombinant pSK/2169tbp2 est obtenue après sauvetage par le phage "helper" VCS M13 selon la technique décrite par Stratagene, fournisseur du vecteur de base, et utilisée pour infecter la souche bactérienne CJ236. Les mutations *dut* et *ung* portées par la souche CJ236 ont pour conséquence la synthèse de molécules d'ADN ayant incorporé le précurseur nucléotidique dUTP.

Les phages sont récoltés et l'ADN simple brin est extrait par un mélange phénol/chloroforme. Cet ADN est hybridé dans les conditions classiques, aux oligonucléotides suivants :

2169d1 : 5' CGCATCCAAAACCGTACCTGTGCTGCCTGA 3'

2169d2 : 5' TTTATCACTTTCCGGGGGCAGGAGCGGAAT 3'

2169d3 : 5' GTTGAACAGCAGACAGCGGTTTTCGCCCC 3'

2169d4 : 5' GAACATACTTTGTTCGTTTTTTCGCGTCAA 3'

La réaction d'hybridation est poursuivie 30 min, en température décroissante à partir de 70°C jusqu'à 30°C.

Le second brin complémentaire est ensuite achevé par synthèse complète en présence des quatre desoxynucléotides, de la T4 DNA polymérase et de la T4 DNA ligase, selon les conditions classiques.

5           La souche *E. coli* SURE (Stratagene) est transformée par l'ADN ainsi obtenu. Dans cette souche, les molécules porteuses de dUTP, c'est-à-dire non-mutées, sont détruites.

10           Les phages obtenus sont analysés par les techniques classiques de préparation rapide d'ADN plasmidique et de digestion par les enzymes de restriction appropriées. La présence de la mutation recherchée est ensuite vérifiée par séquençage nucléotidique.

15           Le clone pSK2169#7, porteur des quatre mutations  $\Delta$  1203-1256,  $\Delta$  1371-1451,  $\Delta$  1512-1562, et  $\Delta$  1617-1679 est sélectionné.

### **3B - Construction du vecteur d'expression pTG5783**

20           Le plasmide pTG5768 décrit précédemment est digéré par *HpaI* et *XcmI*. On insère simultanément dans ce vecteur un fragment *XcmI-XcmI* de pTG5768 et le fragment *HpaI-XcmI* du plasmide pSK/2169ed#7, pour générer le plasmide pTG5783. Ce vecteur comporte le promoteur *araB*, la séquence codant pour le signal de sécrétion de RlpB fusionnée à la séquence *tbp2* modifiée (délétions d1 à d4).

### **25           3C - Préparation et purification de D4/2169.**

D4/2169 est produit et purifié selon l'Exemple 1B.

30           Dans un test tel décrit dans l'exemple 4 de WO93/6861 (publié : 15. 04. 93) D4/2169 purifié s'est révélé capable d'induire des anticorps bactéricides et par conséquent devrait être utile à des fins vaccinales.



**EXEMPLES 4 à 8 :** Polypeptides 4) C/2223 (1-340), 5) C/M981 (1-340), 6) C/1610 (1-340), 7) C/2996 (1-340) et 8) C/C708(1-340).

5 Les fragments d'ADN codant pour les Tbp2 des souches de *N. meningitidis* 2223, M981, 1610, 2996 et C708 ont été clonés par amplification PCR comme décrit dans l'exemple 3A, en utilisant les deux même amorces. De même, ces fragments ont été insérés aux sites *EcoRI* ou *EcoRI/BamHI* du phagemide pBluescriptSK(-).

10 **EXEMPLE 9 :** Composition vaccinale (T/2169 - T/2394) destinée à prévenir des infections à *N. meningitidis*

15 Des solutions stériles de T/2169 et T/2394 tels que purifiés dans les exemples 1B et 2B sont décongelées. Afin de préparer un litre de vaccin renfermant 100 µg/ml de chacun des principes actifs, on mélange stérilement les solutions suivantes :

- |    |  |          |
|----|--|----------|
|    | - Solution de T/2394 à 1 mg/ml dans du tampon C<br>(tampon phosphate 500 mM, pH8, Sarkosyl 0,05 %) | 100 ml   |
| 20 | - Solution de T/2169 à 1mg/ml dans du tampon C   | 100 ml   |
|    | - Eau physiologique tamponnée (PBS) ) pH 6.0   | 300 ml   |
|    | - Hydroxyde d'aluminium à 10 mg Al <sup>+++</sup> /ml  | 50 ml    |
| 25 | - Merthiolate à 1 % (p/v) dans du PBS  | 10 ml    |
|    | - PBS qsp  | 1.000 ml |

30 **EXEMPLE 10 :** Composition vaccinale (D4/2169 - Tbp2/2394) destinée à prévenir des infections à *N. meningitidis*

35 Une solution stérile de D4/2169 tel que purifié dans l'exemple 3C est décongelée. On fait de même avec une solution stérile de Tbp2/2394 tel que préparé et purifié dans

l'exemple 3 de EPA 586 266. Afin de préparer un litre de vaccin renfermant 100 µg/ml de chacun des principes actifs, on mélange stérilement les solutions suivantes :

- |    |   |          |
|----|---|----------|
| 5  | - Solution de Tbp2/2394 à 1 mg/ml dans du tampon C    | 100 ml   |
|    | - Solution de D4/2169 1mg/ml dans du tampon C         | 100 ml   |
|    | - Eau physiologique tamponnée (PBS) ) pH 6.0          | 300 ml   |
| 10 | - Hydroxyde d'aluminium à 10 mg Al <sup>+++</sup> /ml | 50 ml    |
|    | - Merthiolate à 1 % (p/v) dans du PBS                 | 10 ml    |
| 15 | - PBS qsp   | 1.000 ml |

**EXEMPLE 11 :** Obtention d'un anticorps capable de reconnaître l'épitope GFYGPKE du premier domaine de Tbp2 IM2394.

#### 20      **11A -Immunisation des souris et production des hybridomes**

Des souris MRL/Lpr-Lpr connues pour produire plus d'IgG2a, IgG2b et IgG3 que les souris Balb/C (J. Immunol. Methods (1991) 144 : 165) reçoivent une première injection intrapéritonéale de 50 µg de la fraction membranaire IM2394 en présence d'adjuvant complet de Freund. La fraction membranaire que l'on utilise est préparée comme suit :

La souche IM2394 conservée sous forme lyophilisée est reprise et cultivée sur gélose Mueller - Hinton pendant une nuit à 37°C dans une atmosphère contenant 20% de CO<sub>2</sub>. La nappe est reprise et sert à ensemer un erlen-meyer contenant du bouillon Mueller - Hinton additionné de 30 µM EDDA (ethylene diamine di ortho-hydroxy acetic acid - Sigma). Après 5 heures d'incubation à 37°C sous agitation rotative, la culture est centrifugée. Le culot est repris par du tampon Tris-HCl pH 8 et la suspension est lysée dans un appareil à ultrasons fonctionnant à haute pression (Rannie, modèle 8.30H). La suspension obtenue est centrifugée à basse vitesse pour éliminer les débris cellulaires et les membranes sont recueillies par ultracentrifugation

(140 000 xg, 75 min, 4°C). La fraction membranaire est finalement reprise en tampon Tris-HCl 50 mM pH 8 et sa concentration protéique déterminée.

5 Cette première injection est suivie de deux injections de rappel 21 et 49 jours plus tard. Les doses de rappel contiennent 25 µg de la protéine Tbp2 telle que purifiée dans l'Exemple 3 de EPA 586 266, sous la forme d'une émulsion dans l'adjuvant incomplet de Freund.

10 56 jours après, la souris ayant développé le titre en anticorps le plus élevé (contrôle des immunsérums par ELISA) est sélectionnée pour la production d'anticorps monoclonaux spécifiques. Celle-ci reçoit une dernière injection de rappel (78 jours après l'injection initiale) en inoculant 25 µg de la protéine Tbp2 telle que purifiée dans l'Exemple 3 de EPA 586 266 à la fois par voie intraveineuse et par voie intrapéritonéale. 3 jours après, la rate de l'animal est prélevée et les splénocytes sont  
15 fusionnés avec les cellules myélomateuses murines P3 x 63 Ag 8653 dans un rapport d'une cellule myélomateuse pour 4 cellules spléniques. Le protocole de fusion utilisé est dérivé de celui décrit initialement par G. Köhler et C. Milstein, Nature (1975) 256 : 495. Après fusion, les cellules sont disposées dans des micropuits stériles (Nunc) recouverts d'un "feeder" nourricier à raison de 100 000 cellules par puits dans un  
20 volume de 200 µl de milieu sélectif [milieu D.M.E.M contenant 20% de SVF et un mélange hypoxanthine - azaserine - thymidine à 2% (V/V) (Gibco. Réf 043-01060H)]. Le milieu sélectif est remplacé 6 jours après, par un milieu non sélectif [milieu D.M.E.M contenant 20% de SVF et un mélange hypoxanthine - thymidine à 2% (V/V) (Gibco. Réf 043-01065H)].

25

### **11B - Criblage des hybridomes**

Les surnageants de culture des hybridomes sont testés par ELISA selon la méthode suivante :

30

Dans des micropuits de plaque ELISA "sensibilisés" pendant une nuit à +4°C par 100 µl d'une solution à 5 µg/ml de RT 2394 en tampon carbonate (50 mM pH 9,6), puis saturés pendant 1 heure à 37°C avec 200 µl d'un tampon phosphate 0,1 M contenant 1% de sérum albumine bovine (poids/volume) (PBS-AB), sont déposés 100  
35 µl de surnageant de culture d'hybridomes (ou les dilutions d'immunsérums effectuées en tampon PBS-AB contenant 0,05% de Tween 20) (PBS-T-AB). Après une nouvelle

incubation de 1h30 à 37°C suivie de 5 lavages en PBS-Tween, les puits sont recouverts par 100 µl d'une solution mixte d'anticorps conjugués à la phosphatase alcaline (PA) spécifiques des isotypes IgG<sub>2a</sub>, IgG<sub>2b</sub> et IgG<sub>3</sub> murins de façon à ne sélectionner que les hybridomes sécrétant des anticorps spécifiques et fonctionnels dans le test de bactéricidie. La solution mixte d'anticorps conjugués est préparée en diluant les 3 immunosérums de chèvre suivants : chèvre anti IgG<sub>2a</sub> - PA (Caltag), chèvre anti IgG<sub>2b</sub> -PA (Caltag), chèvre anti IgG<sub>3</sub>-PA (Caltag) au 1/1500<sup>e</sup> en tampon PBS-T-AB. Après incubation de la solution d'anticorps conjugués 1h30 à 37°C, suivie de 5 lavages, la réaction enzymatique est révélée par 100 µl d'une solution de paranitrophényl phosphate à 5 mg/ml en tampon diéthanolamine 0,1 M, pH 9,8. Le développement de la réaction est arrêté au bout de 30 min. en rajoutant 50 µl de soude 1N avant analyse au spectrophotomètre à 405 nm.

Les clones positifs après ce premier criblage sont analysés pour leur capacité à reconnaître la sous-unité Tbp2 par Western blot.

Pour ce faire, les récepteurs transferrine IM2394 (0,863 mg/ml) et IM2169 (0,782 mg/ml) tels que préparés dans les exemples 1 et 2 de WO93/6861, sont dilués au 1/10 dans un tampon Tris 1 M pH 6,8, puis dénaturés en ajoutant 10% (V/V) d'une solution de SDS à 25% dans un tampon TE (Tris/HCl 100 mM, EDTA 10 mM) pH 8,0 et 5% (V/V) de β-mercaptoéthanol. Après un traitement de 15 min à 56°C, un aliquot de 110 µl contenant le récepteur transferrine dénaturé IM2394 ou IM2169, est déposé sur un gel de polyacrylamide à 7,5%. Après migration (1 heure sous 200 volts dans une cuve Biorad), les protéines sont électrotransférées sur une membrane de nitrocellulose (100 volts pendant 50 min.). La membrane est saturée pendant 1 nuit à température ambiante dans un tampon Tris 20 mM, NaCl 137 mM pH 7,6 (TBS) contenant 5% (P/V) de poudre de lait écrémé puis montée sur miniblottier. Les anticorps que l'on teste sont ajustés à la concentration de 25 µg/ml en tampon TBS contenant 1% (P/V) de poudre de lait avant d'être déposés à raison de 50 µl par canal.

Après 45 min. d'incubation, suivies de rinçages en tampon TBS/lait 1%, 50 µl d'un immunosérum de lapin anti IgG.A.M de souris (Zymed) conjugué à la phosphatase alcaline préalablement dilué 1000 fois en tampon TBS/lait 1% sont déposés dans chaque canal.

5       Après une nouvelle incubation de 45 min. suivie de rinçages, la réaction enzymatique est révélée à l'aide d'un substrat chromogénique (B.C.I.P/NBT (Sigma Fast R). La réaction est arrêtée au bout de 15 min. par trempage dans l'eau distillée. Les clones positifs sont caractérisés par leur capacité à révéler une bande correspondant à une protéine d'environ 69 kD (sous-unité Tbp2) après électrotransfert du récepteur transferrine IM2394 sur membrane de nitrocellulose.

10       A l'issue de ce second criblage par Western blot, les clones sont analysés pour leur capacité à produire une immunoglobuline réagissant avec la séquence peptidique GFYGPKE dans un système ELISA ; la méthodologie est identique à celle décrite ci-dessus à l'exception de la sensibilisation des plaques qui est réalisée par addition dans chaque puits de 100 µl d'une solution de peptide GFYGPKE à 2 µg/ml.

15       Parmi les hybridomes que l'on teste, on en sélectionne un qui se révèle capable de réagir avec le peptide ; puis on le stabilise par clonage successifs (au moins 2) à raison de 5 cellules/puits lors du premier clonage, de une cellule/puits lors des suivants.

#### 20       **11C -Production et purification de l'anticorps monoclonal**

L'anticorps monoclonal est produit en ascite de souris Nude swiss males.

25       15 jours après injection de 500 µl de pristane par voie intrapéritonéale, les souris nudes reçoivent une deuxième injection intrapéritonéale de 7 millions de cellules provenant de l'hybridome.

30       Les liquides d'ascites sont prélevés stérilement puis purifiés par chromatographie d'affinité sur une colonne de protéine G. L'ascite diluée au 1/5<sup>e</sup> dans un tampon phosphate 0,1M pH 7,4 et filtrée sur filtre millipore 0,22 µ est passée au travers d'une colonne de protéine G préalablement équilibrée dans le même tampon phosphate, à raison de 40 ml/heure.

35       Les anticorps fixés sur la colonne sont élués à l'aide d'un tampon glycine 0,1M pH 2,7. Les fractions éluées sont immédiatement neutralisées à l'aide d'un tampon Tris 1 M pH 8,0 (à raison de 1 volume de Tris pour 10 volumes d'éluat).

L'éluat est ensuite dialysé une nuit à +4°C dans un tampon phosphate 0,1M pH 7,4, aliquoté et conservé congelé.

5 La pureté de l'anticorps est contrôlée par électrophorèse sur gel de polyacrylamide à 7,5% et par chromatographie de perméation sur Superose 12. Le taux de pureté généralement est supérieur à 95%.

10 En appliquant le protocole décrit ci-dessus et en criblant environ 800 hybridomes, on a notamment sélectionné un monoclonal capable de réagir avec l'épitope GFYGPKGE du premier domaine de Tbp2 IM2394 et incapable de réagir avec l'épitope correspondant situé dans le troisième domaine (soit GFYGKNAI).

15 Ce monoclonal (appelé 475E7) est une IgG<sub>2b</sub>, de point isoélectrique compris entre 7,8 et 8,1, et possède un titre bactéricide de 512.

Ce titre a été déterminé comme suit :

20 A partir d'une solution de Mab 475 E7, des dilutions de raison deux sont réalisées et incubées en présence de 50 µl d'une suspension de méningocoques à  $1.10^4$  CFU/ml et de 50 µl de complément de lapereau [la suspension bactérienne est obtenue par culture de la souche *N. meningitidis* B16B6 à 37°C pendant 5 heures dans le bouillon Mueller-Hinton-Difco contenant 30 µM d'EDDA (éthylène diamine di ortho hydroxyphenyl acetic acid - Sigma)].

25 Après une heure d'incubation à 37°C, 25 µl de mélange sont prélevés et cultivés sur gélose Mueller-Hinton supplémentée. Les boîtes de gélose sont incubées une nuit à 37°C sous une atmosphère contenant 10 % de CO<sub>2</sub>. Les colonies sont numérées et le titre bactéricide est exprimé comme l'inverse de la dernière dilution en présence de laquelle on observe 50% ou plus de lyse des bactéries par rapport au contrôle.

30 Dans ces conditions, il a été déterminé que le Mab 475 E7 possédait un titre bactéricide de 512.

<b>SEQ ID NO</b>	<b>Nom du projet</b>	<b>Séquence</b>
1, 2	IM2169-2	Tbp2 IM2169 complète
3, 4	IM2394-2	Tbp2 IM2394 complète
5, 6	M978	Tbp2 M978 complète
7, 8	6940	Tbp2 6940 complète
9, 10	S3032	Tbp2 S3032 complète
11	2D IM2169	2ième domaine de Tbp2 IM2169
12	2D 6940	2ième domaine de Tbp2 6940
13	2D 2223	2ième domaine de Tbp2 2223
14	2D C708	2ième domaine de Tbp2 C708
15	2D M978	2ième domaine de Tbp2 M978
16	2D 1610	2ième domaine de Tbp2 1610
17	2D 867	2ième domaine de Tbp2 867
18	2D S3032	2ième domaine de Tbp2 S3032
19	2D 891	2ième domaine de Tbp2 M981
20	OTG 4915	OTG 4915
21	OTG 4651	OTG 4651
22	OTG 4928	OTG 4928
23	OTG 5011	OTG 5011
24	OTG 4873	OTG 4873
25	OTG 4877	OTG 4877
26	A 5'	A 5'
27	A 3'	A 3'
28	2169 D1	2169D1
29	2169 D2	2169D2
30	2169 D3	2169D3
31	2169 D4	2169D4
32	MAB1	1ère boîte du 1er domaine de Tbp2 IM 2169
33	MAB2	2ième boîte du 1er domaine de Tbp2 IM 2169
34	MAB3	3ième boîte du 1er domaine de Tbp2 IM 2169
35	MAB4	4ième boîte du 1er domaine de Tbp2 IM 2169

LISTE DE SEQUENCES

(1) INFORMATION GENERALE:

(i) DEPOSANT:

(A) NOM: Pasteur Merieux serums et vaccins  
(B) RUE: 58, avenue leclerc  
(C) VILLE: Lyon  
(E) PAYS: France  
(F) CODE POSTAL: 69007

(A) NOM: Transgene  
(B) RUE: 11, rue de Molsheim  
(C) VILLE: Strasbourg  
(E) PAYS: France  
(F) CODE POSTAL: 67000

(ii) TITRE DE L' INVENTION: Fragments Tbp2 de N. meningitidis

(iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 35

(iv) FORME LISIBLE PAR ORDINATEUR:

(A) TYPE DE SUPPORT: Tape  
(B) ORDINATEUR: IBM PC compatible  
(C) SYSTEME D' EXPLOITATION: PC-DOS/MS-DOS  
(D) LOGICIEL: PatentIn Release #1.0, Version #1.25 (OEB)

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 1:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 2230 paires de bases  
(B) TYPE: acide nucléique  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: Neisseria meningitidis  
(B) SOUCHE: IM2169

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: sig\_peptide  
(B) EMPLACEMENT: 60..119

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: mat\_peptide  
(B) EMPLACEMENT: 120..2192

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: CDS  
(B) EMPLACEMENT: 60..2192

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: misc\_feature  
(B) EMPLACEMENT: 120..1154

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: misc\_feature  
(B) EMPLACEMENT: 1155..1748



(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: misc feature  
(B) EMPLACEMENT: 1749..2192

(ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: misc binding  
(B) EMPLACEMENT: 237..1169

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

ATTTGTAAA AATAAATAAA ATAATAATCC TTATCATTCT TTAATTGAAT TGGGTTTAT	59
ATG AAC AAT CCA TTG GTA AAT CAG GCT GCT ATG GTG CTG CCT GTG TTT Met Asn Asn Pro Leu Val Asn Gln Ala Ala Met Val Leu Pro Val Phe -20 -15 -10 -5	107
TTG TTG AGT GCC TGT CTG GGC GGC GGC GGC AGT TTC GAT CTT GAT TCT Leu Leu Ser Ala Cys Leu Gly Gly Gly Gly Ser Phe Asp Leu Asp Ser 1 5 10	155
GTC GAT ACC GAA GCC CCG CGT CCC GCG CCA AAG TAT CAA GAT GTT TCT Val Asp Thr Glu Ala Pro Arg Pro Ala Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser 15 20 25	203
TCC GAA AAA CCG CAA GCC CAA AAA GAC CAA GGC GGA TAC GGT TTT GCG Ser Glu Lys Pro Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala 30 35 40	251
ATG AGG TTG AAA CGG AGG AAT TGG TAT CCG GGG GCA GAA GAA AGC GAG Met Arg Leu Lys Arg Arg Asn Trp Tyr Pro Gly Ala Glu Glu Ser Glu 45 50 55 60	299
GTT AAA CTG AAC GAG AGT GAT TGG GAG GCG ACG GGA TTG CCG ACA AAA Val Lys Leu Asn Glu Ser Asp Trp Glu Ala Thr Gly Leu Pro Thr Lys 65 70 75	347
CCC AAG GAA CTT CCT AAA CGG CAA AAA TCG GTT ATT GAA AAA GTA GAA Pro Lys Glu Leu Pro Lys Arg Gln Lys Ser Val Ile Glu Lys Val Glu 80 85 90	395
ACA GAC GGC GAC AGC GAT ATT TAT TCT TCC CCC TAT CTC ACA CCA TCA Thr Asp Gly Asp Ser Asp Ile Tyr Ser Ser Pro Tyr Leu Thr Pro Ser 95 100 105	443
AAC CAT CAA AAC GGC AGC GCT GGC AAC GGT GTA AAT CAA CCT AAA AAT Asn His Gln Asn Gly Ser Ala Gly Asn Gly Val Asn Gln Pro Lys Asn 110 115 120	491
CAG GCA ACA GGT CAC GAA AAT TTC CAA TAT GTT TAT TCC GGT TGG TTT Gln Ala Thr Gly His Glu Asn Phe Gln Tyr Val Tyr Ser Gly Trp Phe 125 130 135 140	539
TAT AAA CAT GCA GCG AGT GAA AAA GAT TTC AGT AAC AAA AAA ATT AAG Tyr Lys His Ala Ser Glu Lys Asp Phe Ser Asn Lys Lys Ile Lys 145 150 155	587
TCA GGC GAC GAT GGT TAT ATC TTC TAT CAC GGT GAA AAA CCT TCC CGA Ser Gly Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Tyr His Gly Glu Lys Pro Ser Arg 160 165 170	635
CAA CTT CCT GCT TCT GGA AAA GTT ATC TAC AAA GGT GTG TGG CAT TTT Gln Leu Pro Ala Ser Gly Lys Val Ile Tyr Lys Gly Val Trp His Phe 175 180 185	683

GTA ACC GAT ACA AAA AAG GGT CAA GAT TTT CGT GAA ATT ATC CAG CCT Val Thr Asp Thr Lys Lys Gly Gln Asp Phe Arg Glu Ile Ile Gln Pro 190 195 200	731
TCA AAA AAA CAA GGC GAC AGG TAT AGC GGA TTT TCT GGT GAT GGC AGC Ser Lys Lys Gln Gly Asp Arg Tyr Ser Gly Phe Ser Gly Asp Gly Ser 205 210 215 220	779
GAA GAA TAT TCC AAC AAA AAC GAA TCC ACG CTG AAA GAT GAT CAC GAG Glu Glu Tyr Ser Asn Lys Asn Glu Ser Thr Leu Lys Asp Asp His Glu 225 230 235	827
GGT TAT GGT TTT ACC TCG AAT TTA GAA GTG GAT TTC GGC AAT AAG AAA Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Asn Leu Glu Val Asp Phe Gly Asn Lys Lys 240 245 250	875
TTG ACG GGT AAA TTA ATA CGC AAT AAT GCG AGC CTA AAT AAT AAT ACT Leu Thr Gly Lys Leu Ile Arg Asn Asn Ala Ser Leu Asn Asn Asn Thr 255 260 265	923
AAT AAT GAC AAA CAT ACC ACC CAA TAC TAC AGC CTT GAT GCA CAA ATA Asn Asn Asp Lys His Thr Thr Gln Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Gln Ile 270 275 280	971
ACA GGC AAC CGC TTC AAC GGC ACG GCA ACG GCA ACT GAC AAA AAA GAG Thr Gly Asn Arg Phe Asn Gly Thr Ala Thr Ala Thr Asp Lys Lys Glu 285 290 295 300	1019
AAT GAA ACC AAA CTA CAT CCC TTT GTT TCC GAC TCG TCT TCT TTG AGC Asn Glu Thr Lys Leu His Pro Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Leu Ser 305 310 315	1067
GGC GGC TTT TTC GGC CCG CAG GGT GAG GAA TTG GGT TTC CGC TTT TTG Gly Gly Phe Phe Gly Pro Gln Gly Glu Glu Leu Gly Phe Arg Phe Leu 320 325 330	1115
AGC GAC GAT CAA AAA GTT GCC GTT GTC GGC AGC GCG AAA ACC AAA GAC Ser Asp Asp Gln Lys Val Ala Val Val Gly Ser Ala Lys Thr Lys Asp 335 340 345	1163
AAA CTG GAA AAT GGC GCG GCG GCT TCA GGC AGC ACA GGT GCG GCA GCA Lys Leu Glu Asn Gly Ala Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Ala Ala Ala 350 355 360	1211
TCG GGC GGT GCG GCA GGC ACG TCG TCT GAA AAC AGT AAG CTG ACC ACG Ser Gly Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn Ser Lys Leu Thr Thr 365 370 375 380	1259
GTT TTG GAT GCG GTT GAA TTG ACA CTA AAC GAC AAG AAA ATC AAA AAT Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr Leu Asn Asp Lys Lys Ile Lys Asn 385 390 395	1307
CTC GAC AAC TTC AGC AAT GCC GCC CAA CTG GTT GTC GAC GGC ATT ATG Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp Gly Ile Met 400 405 410	1355
ATT CCG CTC CTG CCC AAG GAT TCC GAA AGC GGG AAC ACT CAG GCA GAT Ile Pro Leu Leu Pro Lys Asp Ser Glu Ser Gly Asn Thr Gln Ala Asp 415 420 425	1403
AAA GGT AAA AAC GGC GGA ACA GAA TTT ACC CGC AAA TTT GAA CAC ACG Lys Gly Lys Asn Gly Gly Thr Glu Phe Thr Arg Lys Phe Glu His Thr 430 435 440	1451

[illegible]

GGCTTCAG

2230

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 2:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 711 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

Met	Asn	Asn	Pro	Leu	Val	Asn	Gln	Ala	Ala	Met	Val	Leu	Pro	Val	Phe	-20	-15	-10	-5
Leu	Leu	Ser	Ala	Cys	Leu	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Phe	Asp	Leu	Asp	Ser	1	5	10	
Val	Asp	Thr	Glu	Ala	Pro	Arg	Pro	Ala	Pro	Lys	Tyr	Gln	Asp	Val	Ser	15	20	25	
Ser	Glu	Lys	Pro	Gln	Ala	Gln	Lys	Asp	Gln	Gly	Gly	Tyr	Gly	Phe	Ala	30	35	40	
Met	Arg	Leu	Lys	Arg	Arg	Asn	Trp	Tyr	Pro	Gly	Ala	Glu	Glu	Ser	Glu	45	50	55	60
Val	Lys	Leu	Asn	Glu	Ser	Asp	Trp	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu	Pro	Thr	Lys	65	70	75	
Pro	Lys	Glu	Leu	Pro	Lys	Arg	Gln	Lys	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Val	Glu	80	85	90	
Thr	Asp	Gly	Asp	Ser	Asp	Ile	Tyr	Ser	Ser	Pro	Tyr	Leu	Thr	Pro	Ser	95	100	105	
Asn	His	Gln	Asn	Gly	Ser	Ala	Gly	Asn	Gly	Val	Asn	Gln	Pro	Lys	Asn	110	115	120	
Gln	Ala	Thr	Gly	His	Glu	Asn	Phe	Gln	Tyr	Val	Tyr	Ser	Gly	Trp	Phe	125	130	135	140
Tyr	Lys	His	Ala	Ala	Ser	Glu	Lys	Asp	Phe	Ser	Asn	Lys	Lys	Ile	Lys	145	150	155	
Ser	Gly	Asp	Asp	Gly	Tyr	Ile	Phe	Tyr	His	Gly	Glu	Lys	Pro	Ser	Arg	160	165	170	
Gln	Leu	Pro	Ala	Ser	Gly	Lys	Val	Ile	Tyr	Lys	Gly	Val	Trp	His	Phe	175	180	185	
Val	Thr	Asp	Thr	Lys	Lys	Gly	Gln	Asp	Phe	Arg	Glu	Ile	Ile	Gln	Pro	190	195	200	
Ser	Lys	Lys	Gln	Gly	Asp	Arg	Tyr	Ser	Gly	Phe	Ser	Gly	Asp	Gly	Ser	205	210	215	220
Glu	Glu	Tyr	Ser	Asn	Lys	Asn	Glu	Ser	Thr	Leu	Lys	Asp	Asp	His	Glu	225	230	235	

Gly Tyr Gly Phe Thr Ser Asn Leu Glu Val Asp Phe Gly Asn Lys Lys  
 240 245 250  
 Leu Thr Gly Lys Leu Ile Arg Asn Asn Ala Ser Leu Asn Asn Asn Thr  
 255 260 265  
 Asn Asn Asp Lys His Thr Thr Gln Tyr Tyr Ser Leu Asp Ala Gln Ile  
 270 275 280  
 Thr Gly Asn Arg Phe Asn Gly Thr Ala Thr Ala Thr Asp Lys Lys Glu  
 285 290 295 300  
 Asn Glu Thr Lys Leu His Pro Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Leu Ser  
 305 310 315  
 Gly Gly Phe Phe Gly Pro Gln Gly Glu Glu Leu Gly Phe Arg Phe Leu  
 320 325 330  
 Ser Asp Asp Gln Lys Val Ala Val Val Gly Ser Ala Lys Thr Lys Asp  
 335 340 345  
 Lys Leu Glu Asn Gly Ala Ala Ala Ser Gly Ser Thr Gly Ala Ala Ala  
 350 355 360  
 Ser Gly Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn Ser Lys Leu Thr Thr  
 365 370 375 380  
 Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr Leu Asn Asp Lys Lys Ile Lys Asn  
 385 390 395  
 Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp Gly Ile Met  
 400 405 410  
 Ile Pro Leu Leu Pro Lys Asp Ser Glu Ser Gly Asn Thr Gln Ala Asp  
 415 420 425  
 Lys Gly Lys Asn Gly Gly Thr Glu Phe Thr Arg Lys Phe Glu His Thr  
 430 435 440  
 Pro Glu Ser Asp Lys Lys Asp Ala Gln Ala Gly Thr Gln Thr Asn Gly  
 445 450 455 460  
 Ala Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Thr Asn Gly Lys Thr Lys  
 465 470 475  
 Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr Leu Lys Tyr  
 480 485 490  
 Gly Met Leu Thr Arg Lys Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln Ala Gly Gly  
 495 500 505  
 Asn Ser Ser Gln Ala Asp Ala Lys Thr Glu Gln Val Glu Gln Ser Met  
 510 515 520  
 Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro Thr Asp Gln  
 525 530 535 540  
 Asn Val Val Tyr Arg Gly Ser Trp Tyr Gly His Ile Ala Asn Gly Thr  
 545 550 555  
 Ser Trp Ser Gly Asn Ala Ser Asp Lys Glu Gly Gly Asn Arg Ala Glu  
 560 565 570

```

Phe Thr Val Asn Phe Ala Asp Lys Lys Ile Thr Gly Lys Leu Thr Ala
    575                                580                                585

Glu Asn Arg Gln Ala Gln Thr Phe Thr Ile Glu Gly Met Ile Gln Gly
    590                                595                                600

Asn Gly Phe Glu Gly Thr Ala Lys Thr Ala Glu Ser Gly Phe Asp Leu
    605                                610                                615                                620

Asp Gln Lys Asn Thr Thr Arg Thr Pro Lys Ala Tyr Ile Thr Asp Ala
                                625                                630                                635

Lys Val Lys Gly Gly Phe Tyr Gly Pro Lys Ala Glu Glu Leu Gly Gly
                                640                                645                                650

Trp Phe Ala Tyr Pro Gly Asp Lys Gln Thr Glu Lys Ala Thr Ala Thr
    655                                660                                665

Ser Ser Asp Gly Asn Ser Ala Ser Ser Ala Thr Val Val Phe Gly Ala
    670                                675                                680

Lys Arg Gln Gln Pro Val Gln
    685                                690

```

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 3:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 1808 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)
- (vi) ORIGINE:
  - (A) ORGANISME: N. meningitidis
  - (B) SOUCHE: IM2394
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: sig\_peptide
  - (B) EMPLACEMENT: 1..60
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: mat\_peptide
  - (B) EMPLACEMENT: 61..1797
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: CDS
  - (B) EMPLACEMENT: 1..1797
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: misc\_feature
  - (B) EMPLACEMENT: 61..1035
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: misc\_feature
  - (B) EMPLACEMENT: 1036..1386
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:
  - (A) NOM/CLE: misc\_feature
  - (B) EMPLACEMENT: 1387..1797
- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONELLE:

(A) NOM/CLE: misc binding  
(B) EMPLACEMENT: 46..1050

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

ATG AAC AAT CCA TTG GTA AAT CAG GCT GCT ATG GTG CTG CCT GTG TTT	48
Met Asn Asn Pro Leu Val Asn Gln Ala Ala Met Val Leu Pro Val Phe	
-20 -15 -10 -5	
TTG TTG AGT GCT TGT CTG GGT GGC GGC GGC AGT TTC GAT TTG GAC AGC	96
Leu Leu Ser Ala Cys Leu Gly Gly Gly Gly Ser Phe Asp Leu Asp Ser	
1 5 10	
GTG GAA ACC GTG CAA GAT ATG CAC TCC AAA CCT AAG TAT GAG GAT GAA	144
Val Glu Thr Val Gln Asp Met His Ser Lys Pro Lys Tyr Glu Asp Glu	
15 20 25	
AAA AGC CAG CCT GAA AGC CAA CAG GAT GTA TCG GAA AAC AGC GGC GCG	192
Lys Ser Gln Pro Glu Ser Gln Gln Asp Val Ser Glu Asn Ser Gly Ala	
30 35 40	
GCT TAT GGC TTT GCA GTA AAA CTA CCT CGC CGG AAT GCA CAT TTT AAT	240
Ala Tyr Gly Phe Ala Val Lys Leu Pro Arg Arg Asn Ala His Phe Asn	
45 50 55 60	
CCT AAA TAT AAG GAA AAG CAC AAA CCA TTG GGT TCA ATG GAT TGG AAA	288
Pro Lys Tyr Lys Glu Lys His Lys Pro Leu Gly Ser Met Asp Trp Lys	
65 70 75	
AAA CTG CAA AGA GGA GAA CCA AAT AGT TTT AGT GAG AGG GAT GAA TTG	336
Lys Leu Gln Arg Gly Glu Pro Asn Ser Phe Ser Glu Arg Asp Glu Leu	
80 85 90	
GAA AAA AAA CGG GGT AGT TCT GAA CTT ATT GAA TCA AAA TGG GAA GAT	384
Glu Lys Lys Arg Gly Ser Ser Glu Leu Ile Glu Ser Lys Trp Glu Asp	
95 100 105	
GGG CAA AGT CGT GTA GTT GGT TAT ACA AAT TTC ACT TAT GTC CGT TCG	432
Gly Gln Ser Arg Val Val Gly Tyr Thr Asn Phe Thr Tyr Val Arg Ser	
110 115 120	
GGA TAT GTT TAC CTT AAT AAA AAT AAT ATT GAT ATT AAG AAT AAT ATA	480
Gly Tyr Val Tyr Leu Asn Lys Asn Asn Ile Asp Ile Lys Asn Asn Ile	
125 130 135 140	
GTT CTT TTT GGA CCT GAC GGA TAT CTT TAC TAT AAA GGG AAA GAA CCT	528
Val Leu Phe Gly Pro Asp Gly Tyr Leu Tyr Tyr Lys Gly Lys Glu Pro	
145 150 155	
TCC AAG GAG CTG CCA TCG GAA AAG ATA ACT TAT AAA GGT ACT TGG GAT	576
Ser Lys Glu Leu Pro Ser Glu Lys Ile Thr Tyr Lys Gly Thr Trp Asp	
160 165 170	
TAT GTT ACT GAT GCT ATG GAA AAA CAA AGG TTT GAA GGA TTG GGT AGT	624
Tyr Val Thr Asp Ala Met Glu Lys Gln Arg Phe Glu Gly Leu Gly Ser	
175 180 185	
GCA GCA GGA GGA GAT AAA TCG GGG GCG TTG TCT GCA TTA GAA GAA GGG	672
Ala Ala Gly Gly Asp Lys Ser Gly Ala Leu Ser Ala Leu Glu Glu Gly	
190 195 200	
GTA TTG CGT AAT CAG GCA GAG GCA TCA TCC GGT CAT ACC GAT TTT GGT	720
Val Leu Arg Asn Gln Ala Glu Ala Ser Ser Gly His Thr Asp Phe Gly	
205 210 215 220	

ATG	ACT	AGT	GAG	TTT	GAG	GTT	GAT	TTT	TCT	GAT	AAA	ACA	ATA	AAG	GGC	768
Met	Thr	Ser	Glu	Phe	Glu	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Lys	Thr	Ile	Lys	Gly	
			225						230					235		
ACA	CTT	TAT	CGT	AAC	AAC	CGT	ATT	ACT	CAA	AAT	AAT	AGT	GAA	AAC	AAA	816
Thr	Leu	Tyr	Arg	Asn	Asn	Arg	Ile	Thr	Gln	Asn	Asn	Ser	Glu	Asn	Lys	
			240					245					250			
CAA	ATA	AAA	ACT	ACG	CGT	TAC	ACC	ATT	CAA	GCA	ACT	CTT	CAC	GGC	AAC	864
Gln	Ile	Lys	Thr	Thr	Arg	Tyr	Thr	Ile	Gln	Ala	Thr	Leu	His	Gly	Asn	
		255					260					265				
CGT	TTC	AAA	GGT	AAG	GCG	TTG	GCG	GCA	GAT	AAA	GGT	GCA	ACA	AAT	GGA	912
Arg	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Leu	Ala	Ala	Asp	Lys	Gly	Ala	Thr	Asn	Gly	
	270					275					280					
AGT	CAT	CCC	TTT	ATT	TCC	GAC	TCC	GAC	AGT	TTG	GAA	GGC	GGA	TTT	TAC	960
Ser	His	Pro	Phe	Ile	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Leu	Glu	Gly	Gly	Phe	Tyr	
	285				290					295					300	
GGG	CCG	AAA	GGC	GAG	GAA	CTT	GCC	GGT	AAA	TTC	TTG	AGC	AAC	GAC	AAC	1008
Gly	Pro	Lys	Gly	Glu	Glu	Leu	Ala	Gly	Lys	Phe	Leu	Ser	Asn	Asp	Asn	
			305						310					315		
AAA	GTT	GCA	GCG	GTG	TTT	GGT	GCG	AAG	CAG	AAA	GAT	AAG	AAG	GAT	GGG	1056
Lys	Val	Ala	Ala	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Lys	Asp	Lys	Lys	Asp	Gly	
			320					325					330			
GAA	AAC	GCG	GCA	GGG	CCT	GCA	ACG	GAA	ACC	GTG	ATA	GAT	GCA	TAC	CGT	1104
Glu	Asn	Ala	Ala	Gly	Pro	Ala	Thr	Glu	Thr	Val	Ile	Asp	Ala	Tyr	Arg	
		335					340					345				
ATT	ACC	GGC	GAG	GAG	TTT	AAG	AAA	GAG	CAA	ATA	GAC	AGT	TTT	GGA	GAT	1152
Ile	Thr	Gly	Glu	Glu	Phe	Lys	Lys	Glu	Gln	Ile	Asp	Ser	Phe	Gly	Asp	
	350					355					360					
GTG	AAA	AAG	CTG	CTG	GTT	GAC	GGA	GTG	GAG	CTT	TCA	CTG	CTG	CCG	TCT	1200
Val	Lys	Lys	Leu	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Pro	Ser	
	365				370					375					380	
GAG	GGC	AAT	AAG	GCG	GCA	TTT	CAG	CAC	GAG	ATT	GAG	CAA	AAC	GGC	GTG	1248
Glu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Phe	Gln	His	Glu	Ile	Glu	Gln	Asn	Gly	Val	
			385						390					395		
AAG	GCA	ACG	GTG	TGT	TGT	TCC	AAC	TTG	GAT	TAC	ATG	AGT	TTT	GGG	AAG	1296
Lys	Ala	Thr	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	Leu	Asp	Tyr	Met	Ser	Phe	Gly	Lys	
			400				405						410			
CTG	TCA	AAA	GAA	AAT	AAA	GAC	GAT	ATG	TTC	CTG	CAA	GGT	GTC	CGC	ACT	1344
Leu	Ser	Lys	Glu	Asn	Lys	Asp	Asp	Met	Phe	Leu	Gln	Gly	Val	Arg	Thr	
		415					420					425				
CCA	GTA	TCC	GAT	GTG	GCG	GCA	AGG	ACG	GAG	GCA	AAC	GCC	AAA	TAT	CGC	1392
Pro	Val	Ser	Asp	Val	Ala	Ala	Arg	Thr	Glu	Ala	Asn	Ala	Lys	Tyr	Arg	
	430					435					440					
GGT	ACT	TGG	TAC	GGA	TAT	ATT	GCC	AAC	GGC	ACA	AGC	TGG	AGC	GGC	GAA	1440
Gly	Thr	Trp	Tyr	Gly	Tyr	Ile	Ala	Asn	Gly	Thr	Ser	Trp	Ser	Gly	Glu	
	445				450				455						460	
GCC	TCC	AAT	CAG	GAA	GGT	GGT	AAT	AGG	GCA	GAG	TTT	GAC	GTG	GAT	TTT	1488
Ala	Ser	Asn	Gln	Glu	Gly	Gly	Asn	Arg	Ala	Glu	Phe	Asp	Val	Asp	Phe	
			465						470					475		



TCC ACT AAA AAA ATC AGT GGC ACA CTG ACG GCA AAA GAC CGT ACG TCT	1536
Ser Thr Lys Lys Ile Ser Gly Thr Leu Thr Ala Lys Asp Arg Thr Ser	
480 485 490	
CCT GCG TTT ACT ATT ACT GCC ATG ATT AAG GAC AAC GGT TTT TCA GGT	1584
Pro Ala Phe Thr Ile Thr Ala Met Ile Lys Asp Asn Gly Phe Ser Gly	
495 500 505	
GTG GCG AAA ACC GGT GAA AAC GGC TTT GCG CTG GAT CCG CAA AAT ACC	1632
Val Ala Lys Thr Gly Glu Asn Gly Phe Ala Leu Asp Pro Gln Asn Thr	
510 515 520	
GGA AAT TCC CAC TAT ACG CAT ATT GAA GCC ACT GTA TCC GGC GGT TTC	1680
Gly Asn Ser His Tyr Thr His Ile Glu Ala Thr Val Ser Gly Gly Phe	
525 530 535 540	
TAC GGC AAA AAC GCC ATC GAG ATG GGC GGA TCG TTC TCA TTT CCG GGA	1728
Tyr Gly Lys Asn Ala Ile Glu Met Gly Gly Ser Phe Ser Phe Pro Gly	
545 550 555	
AAT GCA CCA GAG GGA AAA CAA GAA AAA GCA TCG GTG GTA TTC GGT GCG	1776
Asn Ala Pro Glu Gly Lys Gln Glu Lys Ala Ser Val Val Phe Gly Ala	
560 565 570	
AAA CGC CAA CAG CTT GTG CAA TAAGCACGGC T	1808
Lys Arg Gln Gln Leu Val Gln	
575	

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 599 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

Met Asn Asn Pro Leu Val Asn Gln Ala Ala Met Val Leu Pro Val Phe	
-20 -15 -10 -5	
Leu Leu Ser Ala Cys Leu Gly Gly Gly Gly Ser Phe Asp Leu Asp Ser	
1 5 10	
Val Glu Thr Val Gln Asp Met His Ser Lys Pro Lys Tyr Glu Asp Glu	
15 20 25	
Lys Ser Gln Pro Glu Ser Gln Gln Asp Val Ser Glu Asn Ser Gly Ala	
30 35 40	
Ala Tyr Gly Phe Ala Val Lys Leu Pro Arg Arg Asn Ala His Phe Asn	
45 50 55 60	
Pro Lys Tyr Lys Glu Lys His Lys Pro Leu Gly Ser Met Asp Trp Lys	
65 70 75	
Lys Leu Gln Arg Gly Glu Pro Asn Ser Phe Ser Glu Arg Asp Glu Leu	
80 85 90	
Glu Lys Lys Arg Gly Ser Ser Glu Leu Ile Glu Ser Lys Trp Glu Asp	
95 100 105	

Gly	Gln	Ser	Arg	Val	Val	Gly	Tyr	Thr	Asn	Phe	Thr	Tyr	Val	Arg	Ser	110	115	120	
Gly	Tyr	Val	Tyr	Leu	Asn	Lys	Asn	Asn	Ile	Asp	Ile	Lys	Asn	Asn	Ile	125	130	135	140
Val	Leu	Phe	Gly	Pro	Asp	Gly	Tyr	Leu	Tyr	Tyr	Lys	Gly	Lys	Glu	Pro	145	150	155	
Ser	Lys	Glu	Leu	Pro	Ser	Glu	Lys	Ile	Thr	Tyr	Lys	Gly	Thr	Trp	Asp	160	165	170	
Tyr	Val	Thr	Asp	Ala	Met	Glu	Lys	Gln	Arg	Phe	Glu	Gly	Leu	Gly	Ser	175	180	185	
Ala	Ala	Gly	Gly	Asp	Lys	Ser	Gly	Ala	Leu	Ser	Ala	Leu	Glu	Glu	Gly	190	195	200	
Val	Leu	Arg	Asn	Gln	Ala	Glu	Ala	Ser	Ser	Gly	His	Thr	Asp	Phe	Gly	205	210	215	220
Met	Thr	Ser	Glu	Phe	Glu	Val	Asp	Phe	Ser	Asp	Lys	Thr	Ile	Lys	Gly	225	230	235	
Thr	Leu	Tyr	Arg	Asn	Asn	Arg	Ile	Thr	Gln	Asn	Asn	Ser	Glu	Asn	Lys	240	245	250	
Gln	Ile	Lys	Thr	Thr	Arg	Tyr	Thr	Ile	Gln	Ala	Thr	Leu	His	Gly	Asn	255	260	265	
Arg	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Leu	Ala	Ala	Asp	Lys	Gly	Ala	Thr	Asn	Gly	270	275	280	
Ser	His	Pro	Phe	Ile	Ser	Asp	Ser	Asp	Ser	Leu	Glu	Gly	Gly	Phe	Tyr	285	290	295	300
Gly	Pro	Lys	Gly	Glu	Glu	Leu	Ala	Gly	Lys	Phe	Leu	Ser	Asn	Asp	Asn	305	310	315	
Lys	Val	Ala	Ala	Val	Phe	Gly	Ala	Lys	Gln	Lys	Asp	Lys	Lys	Asp	Gly	320	325	330	
Glu	Asn	Ala	Ala	Gly	Pro	Ala	Thr	Glu	Thr	Val	Ile	Asp	Ala	Tyr	Arg	335	340	345	
Ile	Thr	Gly	Glu	Glu	Phe	Lys	Lys	Glu	Gln	Ile	Asp	Ser	Phe	Gly	Asp	350	355	360	
Val	Lys	Lys	Leu	Leu	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Leu	Ser	Leu	Leu	Pro	Ser	365	370	375	380
Glu	Gly	Asn	Lys	Ala	Ala	Phe	Gln	His	Glu	Ile	Glu	Gln	Asn	Gly	Val	385	390	395	
Lys	Ala	Thr	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	Leu	Asp	Tyr	Met	Ser	Phe	Gly	Lys	400	405	410	
Leu	Ser	Lys	Glu	Asn	Lys	Asp	Asp	Met	Phe	Leu	Gln	Gly	Val	Arg	Thr	415	420	425	
Pro	Val	Ser	Asp	Val	Ala	Ala	Arg	Thr	Glu	Ala	Asn	Ala	Lys	Tyr	Arg	430	435	440	

Gly Thr Trp Tyr Gly Tyr Ile Ala Asn Gly Thr Ser Trp Ser Gly Glu  
 445 450 455 460  
 Ala Ser Asn Gln Glu Gly Gly Asn Arg Ala Glu Phe Asp Val Asp Phe  
 465 470 475  
 Ser Thr Lys Lys Ile Ser Gly Thr Leu Thr Ala Lys Asp Arg Thr Ser  
 480 485 490  
 Pro Ala Phe Thr Ile Thr Ala Met Ile Lys Asp Asn Gly Phe Ser Gly  
 495 500 505  
 Val Ala Lys Thr Gly Glu Asn Gly Phe Ala Leu Asp Pro Gln Asn Thr  
 510 515 520  
 Gly Asn Ser His Tyr Thr His Ile Glu Ala Thr Val Ser Gly Gly Phe  
 525 530 535 540  
 Tyr Gly Lys Asn Ala Ile Glu Met Gly Gly Ser Phe Ser Phe Pro Gly  
 545 550 555  
 Asn Ala Pro Glu Gly Lys Gln Glu Lys Ala Ser Val Val Phe Gly Ala  
 560 565 570  
 Lys Arg Gln Gln Leu Val Gln  
 575

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 5:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 2255 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

- (vi) ORIGINE:
  - (A) ORGANISME: N. meningitidis
  - (B) SOUCHE: M978

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:
  - (A) NOM/CLE: mat\_peptide
  - (B) EMPLACEMENT: 1..2115

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:
  - (A) NOM/CLE: CDS
  - (B) EMPLACEMENT: 1..2115

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

TGT CTG GGT GGC GGC GGC ACG TTC GAT CTT GAT TCT GTC GAT ACC GAA	48
Cys Leu Gly Gly Gly Gly Thr Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp Thr Glu	
1 5 10 15	
GCC CCG CGT CCC GCC CCA AAA TAT CAA GAT GTT TCT TCC GAA AAA CCG	96
Ala Pro Arg Pro Ala Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser Ser Glu Lys Pro	
20 25 30	
CAA GCC CAA AAA GAC CAA GGC GGA TAC GGT TTT GCA ATG CGC CTC AAG	144
Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu Lys	
35 40 45	

CGG	CGG	AAT	TGG	CAT	CCG	CAG	GCA	AAT	CCT	AAA	GAA	GAT	GAG	ATA	AAA	192
Arg	Arg	Asn	Trp	His	Pro	Gln	Ala	Asn	Pro	Lys	Glu	Asp	Glu	Ile	Lys	
	50					55					60					
CTT	TCT	GAA	AAT	GAT	TGG	GAG	GCG	ACA	GGA	TTG	CCA	GGC	AAT	CCC	AAA	240
Leu	Ser	Glu	Asn	Asp	Trp	Glu	Ala	Thr	Gly	Leu	Pro	Gly	Asn	Pro	Lys	
	65				70					75					80	
AAC	TTA	CCT	GAG	CGA	CAG	AAA	TCG	GTT	ATT	GAA	AAA	GTA	AAA	ACA	GGC	288
Asn	Leu	Pro	Glu	Arg	Gln	Lys	Ser	Val	Ile	Glu	Lys	Val	Lys	Thr	Gly	
				85					90					95		
AGC	GAC	AGC	AAT	ATT	TAT	TCT	TCC	CCC	TAT	CTC	ACG	CAA	TCA	AAC	CAT	336
Ser	Asp	Ser	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ser	Pro	Tyr	Leu	Thr	Gln	Ser	Asn	His	
			100					105					110			
CAA	AAC	GGC	AGT	GCA	AAC	CAA	CCA	AAA	AAT	GAA	GTA	AAA	GAT	TAT	AAA	384
Gln	Asn	Gly	Ser	Ala	Asn	Gln	Pro	Lys	Asn	Glu	Val	Lys	Asp	Tyr	Lys	
		115					120					125				
GAG	TTC	AAA	TAT	GTT	TAT	TCC	GGT	TGG	TTT	TAC	AAA	CAC	GCT	AAA	CTC	432
Glu	Phe	Lys	Tyr	Val	Tyr	Ser	Gly	Trp	Phe	Tyr	Lys	His	Ala	Lys	Leu	
	130					135					140					
GAA	ATC	ATA	AAA	GAA	AAC	AAC	TTA	ATT	AAG	GGT	GCA	AAG	AGC	GGC	GAC	480
Glu	Ile	Ile	Lys	Glu	Asn	Asn	Leu	Ile	Lys	Gly	Ala	Lys	Ser	Gly	Asp	
	145				150					155					160	
GAC	GGT	TAT	ATC	TTT	TAT	CAC	GGT	GAA	AAA	CCT	TCC	CGA	CAA	CTT	CCC	528
Asp	Gly	Tyr	Ile	Phe	Tyr	His	Gly	Glu	Lys	Pro	Ser	Arg	Gln	Leu	Pro	
				165					170					175		
GTT	TCT	GGA	GAA	GTT	ACC	TAC	AAA	GGC	GTA	TGG	CAT	TTT	GTA	ACC	GAT	576
Val	Ser	Gly	Glu	Val	Thr	Tyr	Lys	Gly	Val	Trp	His	Phe	Val	Thr	Asp	
			180					185					190			
ACG	AAA	CAG	GGA	CAA	AAA	TTT	AAC	GAT	ATT	CTT	GGA	ACC	TCA	AAA	AAA	624
Thr	Lys	Gln	Gly	Gln	Lys	Phe	Asn	Asp	Ile	Leu	Gly	Thr	Ser	Lys	Lys	
		195					200					205				
CAA	GGC	GAC	AGG	TAT	AGC	GGA	TTT	CCG	GGT	GAT	GAC	GGC	GAA	GAA	TAT	672
Gln	Gly	Asp	Arg	Tyr	Ser	Gly	Phe	Pro	Gly	Asp	Asp	Gly	Glu	Glu	Tyr	
	210					215					220					
TCC	AAT	AAA	AAT	GAA	GCG	ACT	TTA	CAA	GGC	AGT	CAA	GAG	GGT	TAT	GGT	720
Ser	Asn	Lys	Asn	Glu	Ala	Thr	Leu	Gln	Gly	Ser	Gln	Glu	Gly	Tyr	Gly	
	225				230					235					240	
TTT	ACC	TCA	AAT	TTA	AAA	GTG	GAT	TTC	AAT	AAG	AAA	AAA	TTG	ACG	GGT	768
Phe	Thr	Ser	Asn	Leu	Lys	Val	Asp	Phe	Asn	Lys	Lys	Lys	Leu	Thr	Gly	
			245						250					255		
GAA	TTG	ATA	CGC	AAT	AAT	AGA	GTT	ACA	AAC	GCT	ACT	GCT	AAC	GAT	AAA	816
Glu	Leu	Ile	Arg	Asn	Asn	Arg	Val	Thr	Asn	Ala	Thr	Ala	Asn	Asp	Lys	
		260						265					270			
TAC	ACC	ACC	CAA	TAT	TAC	AGC	CTT	GAG	GCT	CAA	GTA	ACA	GGC	AAC	CGC	864
Tyr	Thr	Thr	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Glu	Ala	Gln	Val	Thr	Gly	Asn	Arg	
		275					280					285				
TTC	AAC	GGC	AAG	GCA	ACG	GCA	ACC	GAC	AAA	CCT	GGC	ACT	GGA	GAA	ACC	912
Phe	Asn	Gly	Lys	Ala	Thr	Ala	Thr	Asp	Lys	Pro	Gly	Thr	Gly	Glu	Thr	
	290					295					300					

AAA Lys 305	CAA Gln	CAT His	CCC Pro	TTT Phe	GTT Val 310	TCC Ser	GAC Asp	TCG Ser	TCT Ser 315	TCT Ser 315	TTG Leu	AGC Ser	GGC Gly	GGC Gly	TTT Phe 320	960
TTC Phe	GGC Gly	CCG Pro	AAG Lys	GGT Gly 325	GAG Glu	GAA Glu	TTG Leu	GGT Gly	TTC Phe 330	CGC Arg	TTT Phe	TTG Leu	AGC Ser	AAC Asn 335	GAT Asp	1008
CAA Gln	AAA Lys	GTT Val	GCC Ala 340	GTT Val	GTC Val	GGC Gly	AGC Ser	GCG Ala 345	AAA Lys	ACC Thr	CAA Gln	GAC Asp	AAA Lys 350	GCC Ala	GCA Ala	1056
AAT Asn	GGC Gly	AAT Asn 355	ACT Thr	GCG Ala	GCG Ala	GCT Ala	TCA Ser 360	GGC Gly	GGC Gly	ACA Thr	GAT Asp	GCG Ala 365	GCA Ala	GCA Ala	TCA Ser	1104
AAC Asn 370	GGT Gly	GCG Ala	GCA Ala	GGC Gly	ACG Thr	TCG Ser	TCT Ser	GAA Glu	AAC Asn	AGT Ser	AAG Lys 380	CTG Leu	ACC Thr	ACG Thr	GTT Val	1152
TTG Leu 385	GAT Asp	GCG Ala	GTT Val	GAA Glu	TTG Leu 390	ACA Thr	CTA Leu	AAC Asn	GAC Asp	AAG Lys 395	AAA Lys	ATC Ile	AAA Lys	AAT Asn	CTC Leu 400	1200
GAC Asp	AAC Asn	TTC Phe	AGC Ser	AAT Asn 405	GCC Ala	GCC Ala	CAA Gln	CTG Leu	GTT Val 410	GTC Val	GAC Asp	GGC Gly	ATT Ile	ATG Met 415	ATT Ile	1248
CCG Pro	CTC Leu	CTG Leu	CCC Pro 420	GAG Glu	ACT Thr	TCC Ser	GAA Glu	AGT Ser 425	GGG Gly	AGC Ser	AAT Asn	CAG Gln	GCA Ala 430	GAT Asp	AAA Lys	1296
GGT Gly	AAA Lys 435	AAA Lys	GGT Gly	AAA Lys	AAC Asn	GGT Gly 440	AAA Lys	AAC Asn	GGC Gly	GGA Gly	ACA Thr	GAC Asp 445	TTT Phe	ACC Thr	TAC Tyr	1344
AAA Lys 450	ACA Thr	ACC Thr	TAC Tyr	ACG Thr	CCG Pro	AAA Lys 455	AAC Asn	GAT Asp	GAC Asp	AAA Lys	GAT Asp 460	ACC Thr	AAA Lys	GCC Ala	CAA Gln	1392
ACA Thr 465	GGT Gly	GCG Ala	GCA Ala	GGC Gly	TCT Ser 470	AGC Ser	GGC Gly	GCA Ala	CAA Gln	ACC Thr 475	GAT Asp	TTG Leu	GGT Gly	AAG Lys	GCG Ala 480	1440
GAC Asp	GTT Val	AAC Asn	GGC Gly	GGT Gly 485	AAG Lys	GCA Ala	GAA Glu	ACA Thr	AAA Lys 490	ACC Thr	TAT Tyr	GAA Glu	GTC Val	GAA Glu 495	GTC Val	1488
TGC Cys	TGT Cys	TCC Ser	AAC Asn 500	CTC Leu	AAT Asn	TAT Tyr	CTG Leu	AAA Lys 505	TAC Tyr	GGA Gly	ATG Met	TTG Leu	ACG Thr 510	CGT Arg	AAA Lys	1536
AAC Asn	AGC Ser	AAG Lys 515	TCC Ser	GCG Ala	ATG Met	CAG Gln	GCA Ala 520	GGA Gly	GGA Gly	AAC Asn	AGT Ser	AGT Ser 525	CAA Gln	GCT Ala	GAT Asp	1584
GCT Ala 530	AAA Lys	ACG Thr	GAA Glu	CAA Gln	GTT Val	GAA Glu 535	CAA Gln	AGT Ser	ATG Met	TTC Phe	CTC Leu 540	CAA Gln	GGC Gly	GAG Glu	CGT Arg	1632
ACC Thr 545	GAT Asp	GAA Glu	AAA Lys	GAG Glu	ATT Ile 550	CCA Pro	AAC Asn	GAC Asp	CAA Gln	AAC Asn 555	GTC Val	GTT Val	TAT Tyr	CGG Arg	GGG Gly 560	1680

Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu Lys  
35 40 45

Arg Arg Asn Trp His Pro Gln Ala Asn Pro Lys Glu Asp Glu Ile Lys  
50 55 60

Leu Ser Glu Asn Asp Trp Glu Ala Thr Gly Leu Pro Gly Asn Pro Lys  
65 70 75 80

Asn Leu Pro Glu Arg Gln Lys Ser Val Ile Glu Lys Val Lys Thr Gly  
85 90 95

Ser Asp Ser Asn Ile Tyr Ser Ser Pro Tyr Leu Thr Gln Ser Asn His  
100 105 110

Gln Asn Gly Ser Ala Asn Gln Pro Lys Asn Glu Val Lys Asp Tyr Lys  
115 120 125

Glu Phe Lys Tyr Val Tyr Ser Gly Trp Phe Tyr Lys His Ala Lys Leu  
130 135 140

Glu Ile Ile Lys Glu Asn Asn Leu Ile Lys Gly Ala Lys Ser Gly Asp  
145 150 155 160

Asp Gly Tyr Ile Phe Tyr His Gly Glu Lys Pro Ser Arg Gln Leu Pro  
165 170 175

Val Ser Gly Glu Val Thr Tyr Lys Gly Val Trp His Phe Val Thr Asp  
180 185 190

Thr Lys Gln Gly Gln Lys Phe Asn Asp Ile Leu Gly Thr Ser Lys Lys  
195 200 205

Gln Gly Asp Arg Tyr Ser Gly Phe Pro Gly Asp Asp Gly Glu Glu Tyr  
210 215 220

Ser Asn Lys Asn Glu Ala Thr Leu Gln Gly Ser Gln Glu Gly Tyr Gly  
225 230 235 240

Phe Thr Ser Asn Leu Lys Val Asp Phe Asn Lys Lys Lys Leu Thr Gly  
245 250 255

Glu Leu Ile Arg Asn Asn Arg Val Thr Asn Ala Thr Ala Asn Asp Lys  
260 265 270

Tyr Thr Thr Gln Tyr Tyr Ser Leu Glu Ala Gln Val Thr Gly Asn Arg  
275 280 285

Phe Asn Gly Lys Ala Thr Ala Thr Asp Lys Pro Gly Thr Gly Glu Thr  
290 295 300

Lys Gln His Pro Phe Val Ser Asp Ser Ser Ser Leu Ser Gly Gly Phe  
305 310 315 320

Phe Gly Pro Lys Gly Glu Glu Leu Gly Phe Arg Phe Leu Ser Asn Asp  
325 330 335

Gln Lys Val Ala Val Val Gly Ser Ala Lys Thr Gln Asp Lys Ala Ala  
340 345 350

Asn Gly Asn Thr Ala Ala Ala Ser Gly Gly Thr Asp Ala Ala Ala Ser  
355 360 365

Asn Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn Ser Lys Leu Thr Thr Val  
370 375 380

Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr Leu Asn Asp Lys Lys Ile Lys Asn Leu  
 385 390 395 400  
 Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp Gly Ile Met Ile  
 405 410 415  
 Pro Leu Leu Pro Glu Thr Ser Glu Ser Gly Ser Asn Gln Ala Asp Lys  
 420 425 430  
 Gly Lys Lys Gly Lys Asn Gly Lys Asn Gly Gly Thr Asp Phe Thr Tyr  
 435 440 445  
 Lys Thr Thr Tyr Thr Pro Lys Asn Asp Asp Lys Asp Thr Lys Ala Gln  
 450 455 460  
 Thr Gly Ala Ala Gly Ser Ser Gly Ala Gln Thr Asp Leu Gly Lys Ala  
 465 470 475 480  
 Asp Val Asn Gly Gly Lys Ala Glu Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val  
 485 490 495  
 Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr Leu Lys Tyr Gly Met Leu Thr Arg Lys  
 500 505 510  
 Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln Ala Gly Gly Asn Ser Ser Gln Ala Asp  
 515 520 525  
 Ala Lys Thr Glu Gln Val Glu Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg  
 530 535 540  
 Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro Asn Asp Gln Asn Val Val Tyr Arg Gly  
 545 550 555 560  
 Ser Trp Tyr Gly His Ile Ala Ser Ser Thr Ser Trp Ser Gly Asn Ala  
 565 570 575  
 Ser Asn Ala Thr Ser Gly Asn Arg Ala Glu Phe Thr Val Asn Phe Asp  
 580 585 590  
 Thr Lys Lys Ile Asn Gly Thr Leu Thr Ala Glu Asn Arg Gln Glu Ala  
 595 600 605  
 Thr Phe Thr Ile Asp Gly Lys Ile Glu Gly Asn Gly Phe Ser Gly Thr  
 610 615 620  
 Ala Lys Thr Ala Asp Leu Gly Phe Asp Leu Asp Gln Ser Asn Thr Thr  
 625 630 635 640  
 Gly Thr Pro Lys Ala Tyr Ile Thr Asp Ala Lys Val Gln Gly Gly Phe  
 645 650 655  
 Tyr Gly Pro Lys Ala Glu Glu Leu Gly Gly Trp Phe Ala Tyr Pro Gly  
 660 665 670  
 Asp Lys Gln Thr Glu Lys Ala Thr Val Ala Ser Gly Asp Gly Asn Ser  
 675 680 685  
 Ala Ser Ser Ala Thr Val Val Phe Gly Ala Lys Arg Gln Gln Pro Val  
 690 695 700  
 Gln  
 705



(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 7:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:  
 (A) LONGUEUR: 2114 paires de bases  
 (B) TYPE: acide nucléique  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

- (vi) ORIGINE:  
 (A) ORGANISME: N. meningitidis  
 (B) SOUCHE: 6940

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:  
 (A) NOM/CLE: mat\_peptide  
 (B) EMBLACEMENT: 1..2079

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:  
 (A) NOM/CLE: CDS  
 (B) EMBLACEMENT: 1..2079

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7:

TGT TTG GGT GGC GGC GGC ACG TTC GAT CTT GAT TCT GTC GAT ACC GAA	48
Cys Leu Gly Gly Gly Gly Thr Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp Thr Glu	
1 5 10 15	
GCC CCG CGT CCC GAC CCA AAG TAT CAA GAT GTT TCT TCC GAA AAA CCG	96
Ala Pro Arg Pro Asp Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser Ser Glu Lys Pro	
20 25 30	
CAA GCC CAA AAA GAC CAA GGC GGA TAC GGT TTT GCG ATG AGG TTG AAA	144
Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu Lys	
35 40 45	
CGG AGG AAT TGG TAT TCC GCA GCA AAA GAA GAC GAG GTT AAA CTG AAC	192
Arg Arg Asn Trp Tyr Ser Ala Ala Lys Glu Asp Glu Val Lys Leu Asn	
50 55 60	
GAG AGT GAT TGG GAG ACG ACA GGA TTG CCG ACA GAA CCC AAG AAA CTG	240
Glu Ser Asp Trp Glu Thr Thr Gly Leu Pro Thr Glu Pro Lys Lys Leu	
65 70 75 80	
CCA TTA AAA CAA GAA TCC GTC ATT TCA AAA GTA CAA GCA AAC AAT GGC	288
Pro Leu Lys Gln Glu Ser Val Ile Ser Lys Val Gln Ala Asn Asn Gly	
85 90 95	
GAC AAC AAT ATT TAC ACT TCC CCC TAT CTC ACG CAA TCA AAC CAT CAA	336
Asp Asn Asn Ile Tyr Thr Ser Pro Tyr Leu Thr Gln Ser Asn His Gln	
100 105 110	
AAT AGC AGC ATT AAT GGC GGT GCA AAC CTG CCA AAA AAC GAA GTA ACA	384
Asn Ser Ser Ile Asn Gly Gly Ala Asn Leu Pro Lys Asn Glu Val Thr	
115 120 125	
AAT TAT AAA GAT TTC AAA TAT GTT TAT TCC GGC TGG TTT TAT AAA CAT	432
Asn Tyr Lys Asp Phe Lys Tyr Val Tyr Ser Gly Trp Phe Tyr Lys His	
130 135 140	
GCT AAA AAC GAA ATC ATA AGA GAA AAC AGC TCA ATT AAG GGT GCA AAG	480
Ala Lys Asn Glu Ile Ile Arg Glu Asn Ser Ser Ile Lys Gly Ala Lys	
145 150 155 160	

AAC Asn	GGC Gly	GAC Asp	GAC Asp	GGC Gly 165	TAT Tyr	ATC Ile	TTT Phe	TAT Tyr	CAC His 170	GGC Gly	AAA Lys	GAA Glu	CCT Pro	TCC Ser 175	CGA Arg	528
CAA Gln	CTT Leu	CCC Pro	GCT Ala 180	TCT Ser	GGA Gly	ACA Thr	GTT Val	ACC Thr 185	TAT Tyr	AAA Lys	GGT Gly	GTG Val	TGG Trp 190	CAT His	TTT Phe	576
GCG Ala	ACC Thr	GAT Asp 195	GTC Val	AAA Lys	AAA Lys	TCC Ser	CAA Gln 200	AAT Phe	TTT Phe	CGC Arg	GAT Asp 205	ATT Ile	ATC Ile	CAG Gln	CCT Pro	624
TCG Ser	AAA Lys 210	AAA Lys	CAA Gln	GGC Gly	GAC Asp	AGG Arg 215	TAT Tyr	AGC Ser	GGA Gly	TTT Phe 220	TCG Ser	GGC Gly	GAT Asp	GAT Asp	GAT Asp	672
GAA Glu 225	CAA Gln	TAT Tyr	TCT Ser	AAT Asn	AAA Lys 230	AAC Asn	GAA Glu	TCC Ser	ATG Met	CTG Leu 235	AAA Lys	GAT Asp	GGT Gly	CAA Gln	GAG Glu 240	720
GGT Gly	TAT Tyr	GGT Gly	TTT Phe	ACC Thr 245	TCG Ser	AAT Asn	TTA Leu	GAA Glu 250	GTG Val	GAT Asp	TTC Phe	GGC Gly	AGT Ser	AAA Lys 255	AAA Lys	768
TTG Leu	ACG Thr	GGT Gly	AAA Lys 260	TTA Leu	ATA Ile	CGC Arg	AAT Asn 265	AAT Asn	AGA Arg	GTT Val	ACA Thr	AAC Asn	GCT Ala 270	CCT Pro	ACT Thr	816
AAC Asn	GAT Asp	AAA Lys 275	TAC Tyr	ACC Thr	ACC Thr	CAA Gln	TAC Tyr 280	TAC Tyr	AGC Ser	CTT Leu	GAT Asp	GCC Ala 285	CAA Gln	ATA Ile	ACA Thr	864
GGC Gly 290	AAC Asn	CGC Arg	TTC Phe	AAC Asn	GGT Gly	AAG Lys 295	GCG Ala	ATA Ile	CGG Arg	ACC Thr	GAC Asp 300	AAA Lys	CCC Pro	GAC Asp	ACT Thr	912
GGA Gly 305	GGA Gly	ACC Thr	AAA Lys	CTA Leu 310	CAT His	CCC Pro	TTT Phe	GTT Val	TCC Ser	GAC Asp 315	TCG Ser	TCT Ser	TCT Ser	TTG Leu	AGC Ser 320	960
GGC Gly	GGC Gly	TTT Phe	TTC Phe	GGT Gly 325	CCG Pro	AAG Lys	GGT Gly	GAG Glu	GAA Glu 330	TTG Leu	GGT Gly	TTC Phe	CGC Arg	TTT Phe 335	TTG Leu	1008
AGC Ser	GAC Asp	GAT Asp	AAA Lys 340	AAA Lys	GTT Val	GCG Ala	GTT Val	GTC Val	GGC Gly	AGC Ser	GCG Ala	AAA Lys	ACC Thr 350	AAA Lys	GAC Asp	1056
AAA Lys	ACG Thr	GAA Glu 355	AAT Asn	GGC Gly	GCG Ala	GTG Val	GCT Ala 360	TCA Ser	GGC Gly	GGC Gly	ACA Thr	GAT Asp 365	GCG Ala	GCA Ala	GCA Ala	1104
TCA Ser	AAC Asn 370	GGT Gly	GCG Ala	GCA Ala	GGC Gly	ACG Thr 375	TCG Ser	TCT Ser	GAA Glu	AAC Asn	AGT Ser 380	AAG Lys	CTG Leu	ACC Thr	ACG Thr	1152
GTT Val 385	TTG Leu	GAT Asp	GCG Ala	GTC Val	GAG Glu	CTG Leu 390	AAA Lys	TTG Leu	GGC Gly	GAT Asp 395	AAG Lys	GAA Glu	GTC Val	CAA Gln	AAG Lys 400	1200
CTC Leu	GAC Asp	AAC Asn	TTC Phe	AGC Ser 405	AAC Asn	GCC Ala	GCC Ala	CAA Gln	CTG Leu 410	GTT Val	GTC Val	GAC Asp	GGC Gly	ATT Ile 415	ATG Met	1248

ATT	CCG	CTC	TTG	CCC	GAG	GCT	TCC	GAA	AGT	GGG	AAC	AAT	CAA	GCC	AAT	1296
Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	Glu	Ala	Ser	Glu	Ser	Gly	Asn	Asn	Gln	Ala	Asn	
			420					425					430			
CAA	GGT	ACA	AAT	GGC	GGA	ACA	GCC	TTT	ACC	CGC	AAA	TTT	GAC	CAC	ACG	1344
Gln	Gly	Thr	Asn	Gly	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Arg	Lys	Phe	Asp	His	Thr	
		435					440					445				
CCG	GAA	AGT	GAT	AAA	AAA	GAC	GCC	CAA	GCA	GGT	ACG	CAG	ACG	AAT	GGG	1392
Pro	Glu	Ser	Asp	Lys	Lys	Asp	Ala	Gln	Ala	Gly	Thr	Gln	Thr	Asn	Gly	
	450					455					460					
GCG	CAA	ACC	GCT	TCA	AAT	ACG	GCA	GGT	GAT	ACC	AAT	GGC	AAA	ACA	AAA	1440
Ala	Gln	Thr	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Gly	Asp	Thr	Asn	Gly	Lys	Thr	Lys	
465					470					475					480	
ACC	TAT	GAA	GTC	GAA	GTC	TGC	TGT	TCC	AAC	CTC	AAT	TAT	CTG	AAA	TAC	1488
Thr	Tyr	Glu	Val	Glu	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	Leu	Asn	Tyr	Leu	Lys	Tyr	
			485					490					495			
GGA	ATG	TTG	ACG	CGC	AAA	AAC	AGC	AAG	TCC	GCG	ATG	CAG	GCA	GGA	GAA	1536
Gly	Met	Leu	Thr	Arg	Lys	Asn	Ser	Lys	Ser	Ala	Met	Gln	Ala	Gly	Glu	
		500						505				510				
AGC	AGT	AGT	CAA	GCT	GAT	GCT	AAA	ACG	GAA	CAA	GTT	GAA	CAA	AGT	ATG	1584
Ser	Ser	Ser	Gln	Ala	Asp	Ala	Lys	Thr	Glu	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Met	
		515					520					525				
TTC	CTC	CAA	GGC	GAG	CGC	ACC	GAT	GAA	AAA	GAG	ATT	CCA	AGC	GAG	CAA	1632
Phe	Leu	Gln	Gly	Glu	Arg	Thr	Asp	Glu	Lys	Glu	Ile	Pro	Ser	Glu	Gln	
	530					535					540					
AAC	ATC	GTT	TAT	CGG	GGG	TCT	TGG	TAC	GGA	TAT	ATT	GCC	AAC	GAC	AAA	1680
Asn	Ile	Val	Tyr	Arg	Gly	Ser	Trp	Tyr	Gly	Tyr	Ile	Ala	Asn	Asp	Lys	
545					550					555					560	
AGC	ACA	AGC	TGG	AGC	GGC	AAT	GCT	TCC	AAT	GCA	ACG	AGT	GGC	AAC	AGG	1728
Ser	Thr	Ser	Trp	Ser	Gly	Asn	Ala	Ser	Asn	Ala	Thr	Ser	Gly	Asn	Arg	
			565					570					575			
GCG	GAA	TTT	ACT	GTG	AAT	TTT	GCC	GAT	AAA	AAA	ATT	ACT	GGT	ACG	TTA	1776
Ala	Glu	Phe	Thr	Val	Asn	Phe	Ala	Asp	Lys	Lys	Ile	Thr	Gly	Thr	Leu	
		580						585				590				
ACC	GCT	GAC	AAC	AGG	CAG	GAG	GCA	ACC	TTT	ACC	ATT	GAT	GGT	AAT	ATT	1824
Thr	Ala	Asp	Asn	Arg	Gln	Glu	Ala	Thr	Phe	Thr	Ile	Asp	Gly	Asn	Ile	
		595					600					605				
AAG	GAC	AAC	GGC	TTT	GAA	GGT	ACG	GCG	AAA	ACT	GCT	GAG	TCA	GGT	TTT	1872
Lys	Asp	Asn	Gly	Phe	Glu	Gly	Thr	Ala	Lys	Thr	Ala	Glu	Ser	Gly	Phe	
	610					615					620					
GAT	CTC	GAT	CAA	AGC	AAT	ACC	ACC	CGC	ACG	CCT	AAG	GCA	TAT	ATC	ACA	1920
Asp	Leu	Asp	Gln	Ser	Asn	Thr	Thr	Arg	Thr	Pro	Lys	Ala	Tyr	Ile	Thr	
625					630					635					640	
GAT	GCC	AAG	GTG	CAG	GGC	GGT	TTT	TAC	GGG	CCC	AAA	GCC	GAA	GAG	TTG	1968
Asp	Ala	Lys	Val	Gln	Gly	Gly	Phe	Tyr	Gly	Pro	Lys	Ala	Glu	Glu	Leu	
			645						650				655			
GGC	GGA	TGG	TTT	GCC	TAT	CCG	GGC	GAT	AAA	CAA	ACG	AAA	AAT	GCA	ACA	2016
Gly	Gly	Trp	Phe	Ala	Tyr	Pro	Gly	Asp	Lys	Gln	Thr	Lys	Asn	Ala	Thr	
		660						665					670			

AAT GCA TCC GGC AAT AGC AGT GCA ACT GTC GTA TTC GGT GCG AAA CGC 2064  
Asn Ala Ser Gly Asn Ser Ser Ala Thr Val Val Phe Gly Ala Lys Arg  
675 680 685

CAA CAG CCT GTG CGA TAACGCAAGC CCAAAAAGAC CAAGGCGGAT ACGGT 2114  
Gln Gln Pro Val Arg  
690

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 8:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 693 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

Cys Leu Gly Gly Gly Gly Thr Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp Thr Glu  
1 5 10 15  
Ala Pro Arg Pro Asp Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser Ser Glu Lys Pro  
20 25 30  
Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu Lys  
35 40 45  
Arg Arg Asn Trp Tyr Ser Ala Ala Lys Glu Asp Glu Val Lys Leu Asn  
50 55 60  
Glu Ser Asp Trp Glu Thr Thr Gly Leu Pro Thr Glu Pro Lys Lys Leu  
65 70 75 80  
Pro Leu Lys Gln Glu Ser Val Ile Ser Lys Val Gln Ala Asn Asn Gly  
85 90 95  
Asp Asn Asn Ile Tyr Thr Ser Pro Tyr Leu Thr Gln Ser Asn His Gln  
100 105 110  
Asn Ser Ser Ile Asn Gly Gly Ala Asn Leu Pro Lys Asn Glu Val Thr  
115 120 125  
Asn Tyr Lys Asp Phe Lys Tyr Val Tyr Ser Gly Trp Phe Tyr Lys His  
130 135 140  
Ala Lys Asn Glu Ile Ile Arg Glu Asn Ser Ser Ile Lys Gly Ala Lys  
145 150 155 160  
Asn Gly Asp Asp Gly Tyr Ile Phe Tyr His Gly Lys Glu Pro Ser Arg  
165 170 175  
Gln Leu Pro Ala Ser Gly Thr Val Thr Tyr Lys Gly Val Trp His Phe  
180 185 190  
Ala Thr Asp Val Lys Lys Ser Gln Asn Phe Arg Asp Ile Ile Gln Pro  
195 200 205  
Ser Lys Lys Gln Gly Asp Arg Tyr Ser Gly Phe Ser Gly Asp Asp Asp  
210 215 220  
Glu Gln Tyr Ser Asn Lys Asn Glu Ser Met Leu Lys Asp Gly Gln Glu  
225 230 235 240

Gly	Tyr	Gly	Phe	Thr	Ser	Asn	Leu	Glu	Val	Asp	Phe	Gly	Ser	Lys	Lys
				245					250					255	
Leu	Thr	Gly	Lys	Leu	Ile	Arg	Asn	Asn	Arg	Val	Thr	Asn	Ala	Pro	Thr
			260					265					270		
Asn	Asp	Lys	Tyr	Thr	Thr	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Ala	Gln	Ile	Thr
		275					280					285			
Gly	Asn	Arg	Phe	Asn	Gly	Lys	Ala	Ile	Arg	Thr	Asp	Lys	Pro	Asp	Thr
		290				295					300				
Gly	Gly	Thr	Lys	Leu	His	Pro	Phe	Val	Ser	Asp	Ser	Ser	Ser	Leu	Ser
305					310					315					320
Gly	Gly	Phe	Phe	Gly	Pro	Lys	Gly	Glu	Glu	Leu	Gly	Phe	Arg	Phe	Leu
				325					330					335	
Ser	Asp	Asp	Lys	Lys	Val	Ala	Val	Val	Gly	Ser	Ala	Lys	Thr	Lys	Asp
			340					345					350		
Lys	Thr	Glu	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Asp	Ala	Ala	Ala
		355					360					365			
Ser	Asn	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Glu	Asn	Ser	Lys	Leu	Thr	Thr
		370				375					380				
Val	Leu	Asp	Ala	Val	Glu	Leu	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Glu	Val	Gln	Lys
385					390					395					400
Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Asn	Ala	Ala	Gln	Leu	Val	Val	Asp	Gly	Ile	Met
				405					410					415	
Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	Glu	Ala	Ser	Glu	Ser	Gly	Asn	Asn	Gln	Ala	Asn
			420					425					430		
Gln	Gly	Thr	Asn	Gly	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Arg	Lys	Phe	Asp	His	Thr
		435					440					445			
Pro	Glu	Ser	Asp	Lys	Lys	Asp	Ala	Gln	Ala	Gly	Thr	Gln	Thr	Asn	Gly
		450				455					460				
Ala	Gln	Thr	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Gly	Asp	Thr	Asn	Gly	Lys	Thr	Lys
465					470					475					480
Thr	Tyr	Glu	Val	Glu	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	Leu	Asn	Tyr	Leu	Lys	Tyr
				485					490					495	
Gly	Met	Leu	Thr	Arg	Lys	Asn	Ser	Lys	Ser	Ala	Met	Gln	Ala	Gly	Glu
			500					505					510		
Ser	Ser	Ser	Gln	Ala	Asp	Ala	Lys	Thr	Glu	Gln	Val	Glu	Gln	Ser	Met
		515					520					525			
Phe	Leu	Gln	Gly	Glu	Arg	Thr	Asp	Glu	Lys	Glu	Ile	Pro	Ser	Glu	Gln
		530				535					540				
Asn	Ile	Val	Tyr	Arg	Gly	Ser	Trp	Tyr	Gly	Tyr	Ile	Ala	Asn	Asp	Lys
545					550					555					560
Ser	Thr	Ser	Trp	Ser	Gly	Asn	Ala	Ser	Asn	Ala	Thr	Ser	Gly	Asn	Arg
				565					570					575	

Ala Glu Phe Thr Val Asn Phe Ala Asp Lys Lys Ile Thr Gly Thr Leu  
580 585 590

Thr Ala Asp Asn Arg Gln Glu Ala Thr Phe Thr Ile Asp Gly Asn Ile  
595 600 605

Lys Asp Asn Gly Phe Glu Gly Thr Ala Lys Thr Ala Glu Ser Gly Phe  
610 615 620

Asp Leu Asp Gln Ser Asn Thr Thr Arg Thr Pro Lys Ala Tyr Ile Thr  
625 630 635 640

Asp Ala Lys Val Gln Gly Gly Phe Tyr Gly Pro Lys Ala Glu Glu Leu  
645 650 655

Gly Gly Trp Phe Ala Tyr Pro Gly Asp Lys Gln Thr Lys Asn Ala Thr  
660 665 670

Asn Ala Ser Gly Asn Ser Ser Ala Thr Val Val Phe Gly Ala Lys Arg  
675 680 685

Gln Gln Pro Val Arg  
690

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 9:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:  
 (A) LONGUEUR: 2114 paires de bases  
 (B) TYPE: acide nucléique  
 (C) NOMBRE DE BRINS: simple  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

- (vi) ORIGINE:  
 (A) ORGANISME: N. meningitidis  
 (B) SOUCHE: S3032

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:  
 (A) NOM/CLE: mat\_peptide  
 (B) EMPLACEMENT: 1..2097

- (ix) CARACTERISTIQUE ADDITIONNELLE:  
 (A) NOM/CLE: CDS  
 (B) EMPLACEMENT: 1..2097

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

TGT TTG GGC GGA GGC GGC GGC AGT TTC GAT CTT GAT TCT GTC GAT ACC	48
Cys Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp Thr	
1 5 10 15	
GAA GCC CCG CGT CCC GCG CCA AAG TAT CAA GAT GTT TCT TCC GAA AAA	96
Glu Ala Pro Arg Pro Ala Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser Ser Glu Lys	
20 25 30	
CCG CAA GCC CAA AAA GAC CAA GGC GGA TAC GGT TTT GCG ATG AGG TTG	144
Pro Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu	
35 40 45	
AAA CGG AGG AAT TGG TAT CCG TCG GCA AAA GAA AAC GAG GTT AAA CTG	192
Lys Arg Arg Asn Trp Tyr Pro Ser Ala Lys Glu Asn Glu Val Lys Leu	
50 55 60	

AAT Asn 65	GAG Glu	AGT Ser	GAT Asp	TGG Trp	GAG Glu 70	ACG Thr	ACA Thr	GGA Gly	TTG Leu	CCA Pro 75	AGC Ser	AAT Asn	CCC Pro	AAA Lys	AAC Asn 80	240
TTA Leu	CCT Pro	GAG Glu	CGA Arg	CAG Gln 85	AAA Lys	TCG Ser	GTT Val	ATT Ile	GAT Asp 90	CAA Gln	GTA Val	GAA Glu	ACA Thr	GAT Asp 95	GGC Gly	288
GAC Asp	AGC Ser	AAT Asn 100	AAC Asn	AGC Ser	AAT Asn	ATT Ile	TAT Tyr	TCT Ser 105	TCC Ser	CCC Pro	TAT Tyr	CTC Leu	ACG Thr 110	CAA Gln	TCA Ser	336
AAC Asn	CAT His	CAA Gln 115	AAC Asn	GGC Gly	AAC Asn	ACT Thr	GGC Gly 120	AAC Asn	GGT Gly	GTA Val	AAC Asn 125	CAA Gln	CCA Pro	AAA Lys	AAC Asn	384
GAA Glu 130	GTA Val	ACA Thr	GAT Asp	TAC Tyr	AAA Lys	AAT Asn	TTT Phe 135	AAA Lys	TAT Tyr	GTT Val	TAT Tyr 140	TCC Ser	GGC Gly	TGG Trp	TTT Phe	432
TAC Tyr 145	AAA Lys	CAC His	GCC Ala	AAA Lys	CGA Arg 150	GAG Glu	GTT Val	AAC Asn	TTA Leu	GCG Ala 155	GTG Val	GAA Glu	CCT Pro	AAA Lys	ATT Ile 160	480
GCA Ala	AAA Lys	AAC Asn	GGC Gly	GAC Asp 165	GAC Asp	GGT Gly	TAT Tyr	ATC Ile	TTC Phe 170	TAT Tyr	CAC His	GGT Gly	AAA Lys	GAC Asp 175	CCT Pro	528
TCC Ser	CGA Arg	CAA Gln	CTT Leu 180	CCC Pro	GCT Ala	TCT Ser	GGA Gly	AAA Lys 185	ATT Ile	ACC Thr	TAT Tyr	AAA Lys	GGT Gly 190	GTG Val	TGG Trp	576
CAT His	TTT Phe 195	GCG Ala	ACC Thr	GAT Asp	ACA Thr	AAA Lys	AGG Arg 200	GGT Gly	CAA Gln	AAA Lys	TTT Phe 205	CGT Arg	GAA Glu	ATT Ile	ATC Ile	624
CAA Gln 210	CCT Pro	TCA Ser	AAA Lys	AAT Asn	CAA Gln 215	GGC Gly	GAC Asp	AGA Arg	TAT Tyr	AGC Ser 220	GGA Gly	TTT Phe	TCG Ser	GGT Gly	GAT Asp	672
GAT Asp 225	GAT Asp	GAA Glu	CAA Gln	TAT Tyr	TCT Ser 230	AAT Asn	AAA Lys	AAC Asn	GAA Glu	TCC Ser 235	ATG Met	CTG Leu	AAA Lys	GAT Asp 240	GGT Gly	720
CAT His	GAA Glu	GGT Gly	TAT Tyr	GGT Gly 245	TTT Phe	GCC Ala	TCG Ser	AAT Asn	TTA Leu 250	GAA Glu	GTG Val	GAT Asp	TTC Phe	GAC Asp 255	AAT Asn	768
AAA Lys	AAA Lys	TTG Leu 260	ACG Thr	GGT Gly	AAA Lys	TTA Leu	ATA Ile	CGC Arg 265	AAT Asn	AAT Asn	GCG Ala	AAC Asn	CAA Gln 270	AAT Asn	AAT Asn	816
AAT Asn	ACT Thr	AAT Asn 275	AAT Asn	GAC Asp	AAA Lys	CAC His	ACC Thr 280	ACC Thr	CAA Gln	TAC Tyr	TAC Tyr	AGC Ser 285	CTT Leu	GAT Asp	GCG Ala	864
ACG Thr 290	CTT Leu	AAG Lys	GGA Gly	AAC Asn	CGC Arg	TTC Phe	AGC Ser	GGA Gly	AAA Lys	GCG Ala	GAA Glu	GCA Ala	ACC Thr	GAC Asp	AAA Lys	912
CCC Pro 305	AAA Lys	AAC Asn	GAC Asp	GGC Gly	GAA Glu 310	ACC Thr	AAG Lys	GAA Glu	CAT His	CCC Pro 315	TTT Phe	GTT Val	TCC Ser	GAC Asp	TCG Ser 320	960

TCT	TCT	TTG	AGC	GGC	GGC	TTT	TTC	GGC	CCG	CAG	GGT	GAG	GAA	TTG	GGT	1008
Ser	Ser	Leu	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	Gly	Pro	Gln	Gly	Glu	Glu	Leu	Gly	
				325					330					335		
TTC	CGC	TTT	TTG	AGC	AAC	GAT	CAA	AAA	GTT	GCC	GTT	GTC	GGC	AGC	GCG	1056
Phe	Arg	Phe	Leu	Ser	Asn	Asp	Gln	Lys	Val	Ala	Val	Val	Gly	Ser	Ala	
			340					345					350			
AAA	ACC	AAA	GAC	AAA	CCC	GCA	AAT	GGC	AAT	ACT	GCG	GAG	GCT	TCA	GGC	1104
Lys	Thr	Lys	Asp	Lys	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Ala	Glu	Ala	Ser	Gly	
		355					360					365				
GGC	ACA	GAT	GCG	GCA	GCA	TCG	GGC	GGT	GCG	GCA	GGC	ACG	TCG	TCT	GAA	1152
Gly	Thr	Asp	Ala	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Glu	
	370					375					380					
AAC	AGT	AAG	CTG	ACC	ACG	GTT	TTG	GAT	GCG	GTC	GAG	CTG	ACG	CAC	GGC	1200
Asn	Ser	Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Leu	Asp	Ala	Val	Glu	Leu	Thr	His	Gly	
385					390					395					400	
GGC	ACA	GCA	ATC	AAA	AAT	CTC	GAC	AAC	TTC	AGC	AAT	GCC	GCC	CAA	CTG	1248
Gly	Thr	Ala	Ile	Lys	Asn	Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Asn	Ala	Ala	Gln	Leu	
			405					410						415		
GTT	GTC	GAC	GGC	ATT	ATG	ATT	CCG	CTC	CTG	CCT	CAA	AAT	TCA	ACA	GGC	1296
Val	Val	Asp	Gly	Ile	Met	Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	Gln	Asn	Ser	Thr	Gly	
			420					425					430			
AAA	AAT	AAT	CAG	CCC	GAT	CAA	GGT	AAA	AAC	GGC	GGA	ACA	GCC	TTT	ATC	1344
Lys	Asn	Asn	Gln	Pro	Asp	Gln	Gly	Lys	Asn	Gly	Gly	Thr	Ala	Phe	Ile	
		435					440					445				
TAT	AAA	ACG	ACC	TAC	ACG	CCG	AAA	AAC	GAT	GAC	AAA	GAT	ACC	AAA	GCC	1392
Tyr	Lys	Thr	Thr	Tyr	Thr	Pro	Lys	Asn	Asp	Asp	Lys	Asp	Thr	Lys	Ala	
	450					455					460					
CAA	ACA	GTC	ACG	GGC	GGC	ACG	CAA	ACC	GCT	TCA	AAT	ACG	GCA	GGT	GAT	1440
Gln	Thr	Val	Thr	Gly	Gly	Thr	Gln	Thr	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Gly	Asp	
465				470					475						480	
GCC	AAT	GGC	AAA	ACA	AAA	ACC	TAT	GAA	GTC	GAA	GTC	TGC	TGT	TCC	AAC	1488
Ala	Asn	Gly	Lys	Thr	Lys	Thr	Tyr	Glu	Val	Glu	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	
			485					490						495		
CTC	AAT	TAT	CTG	AAA	TAC	GGG	TTG	CTG	ACG	CGC	AAA	ACT	GCC	GGC	AAC	1536
Leu	Asn	Tyr	Leu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Leu	Thr	Arg	Lys	Thr	Ala	Gly	Asn	
			500				505						510			
ACG	GTG	GGA	AGC	GGC	AAC	AGC	AGC	CCA	ACC	GCC	GCC	GCC	CAA	ACG	GAC	1584
Thr	Val	Gly	Ser	Gly	Asn	Ser	Ser	Pro	Thr	Ala	Ala	Ala	Gln	Thr	Asp	
		515					520					525				
GCG	CAG	AGT	ATG	TTC	CTC	CAA	GGC	GAG	CGC	ACC	GAT	GAA	AAC	AAG	ATT	1632
Ala	Gln	Ser	Met	Phe	Leu	Gln	Gly	Glu	Arg	Thr	Asp	Glu	Asn	Lys	Ile	
	530					535					540					
CCA	AGC	GAG	CAA	AAC	GTC	GTT	TAT	CGG	GGG	TCT	TGG	TAC	GGG	CAT	ATT	1680
Pro	Ser	Glu	Gln	Asn	Val	Val	Tyr	Arg	Gly	Ser	Trp	Tyr	Gly	His	Ile	
545				550					555					560		
GCC	AGC	AGC	ACA	AGC	TGG	AGC	GGC	AAT	GCT	TCT	GAT	AAA	GAG	GGC	GGC	1728
Ala	Ser	Ser	Thr	Ser	Trp	Ser	Gly	Asn	Ala	Ser	Asp	Lys	Glu	Gly	Gly	
			565				570						575			



AAC AGG GCG GAA TTT ACT GTG AAT TTT GGC GAG AAA AAA ATT ACC GGC Asn Arg Ala Glu Phe Thr Val Asn Phe Gly Glu Lys Lys Ile Thr Gly 580 585 590	1776
ACG TTA ACC GCT GAA AAC AGG CAG GAG GCA ACC TTT ACC ATT GAT GGT Thr Leu Thr Ala Glu Asn Arg Gln Glu Ala Thr Phe Thr Ile Asp Gly 595 600 605	1824
AAG ATT GAG GGC AAC GGT TTT TCC GGT ACG GCA AAA ACT GCT GAA TTA Lys Ile Glu Gly Asn Gly Phe Ser Gly Thr Ala Lys Thr Ala Glu Leu 610 615 620	1872
GGT TTT GAT CTC GAT CAA AAA AAT ACC ACC CGC ACG CCT AAG GCA TAT Gly Phe Asp Leu Asp Gln Lys Asn Thr Thr Arg Thr Pro Lys Ala Tyr 625 630 635 640	1920
ATC ACA GAT GCC AAG GTA AAG GGC GGT TTT TAC GGG CCC AAA GCC GAA Ile Thr Asp Ala Lys Val Lys Gly Gly Phe Tyr Gly Pro Lys Ala Glu 645 650 655	1968
GAG TTG GGC GGA TGG TTT GCC TAT TCG GAC GAT AAA CAA ACG AAA AAT Glu Leu Gly Gly Trp Phe Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Gln Thr Lys Asn 660 665 670	2016
GCA ACA GAT GCA TCC GGC AAT GGA AAT TCA GCA AGC AGT GCA ACT GTC Ala Thr Asp Ala Ser Gly Asn Gly Asn Ser Ala Ser Ser Ala Thr Val 675 680 685	2064
GTA TTC GGT GCG AAA CGC CAA CAG CCT GTG CAA TAAACCAAGG CGGATAC Val Phe Gly Ala Lys Arg Gln Gln Pro Val Gln 690 695	2114

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 10:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 699 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: protéine

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

Cys Leu Gly Gly Gly Gly Gly Ser Phe Asp Leu Asp Ser Val Asp Thr 1 5 10 15
Glu Ala Pro Arg Pro Ala Pro Lys Tyr Gln Asp Val Ser Ser Glu Lys 20 25 30
Pro Gln Ala Gln Lys Asp Gln Gly Gly Tyr Gly Phe Ala Met Arg Leu 35 40 45
Lys Arg Arg Asn Trp Tyr Pro Ser Ala Lys Glu Asn Glu Val Lys Leu 50 55 60
Asn Glu Ser Asp Trp Glu Thr Thr Gly Leu Pro Ser Asn Pro Lys Asn 65 70 75 80
Leu Pro Glu Arg Gln Lys Ser Val Ile Asp Gln Val Glu Thr Asp Gly 85 90 95

Asp	Ser	Asn	Asn	Ser	Asn	Ile	Tyr	Ser	Ser	Pro	Tyr	Leu	Thr	Gln	Ser		
			100					105						110			
Asn	His	Gln	Asn	Gly	Asn	Thr	Gly	Asn	Gly	Val	Asn	Gln	Pro	Lys	Asn		
			115				120					125					
Glu	Val	Thr	Asp	Tyr	Lys	Asn	Phe	Lys	Tyr	Val	Tyr	Ser	Gly	Trp	Phe		
		130					135					140					
Tyr	Lys	His	Ala	Lys	Arg	Glu	Val	Asn	Leu	Ala	Val	Glu	Pro	Lys	Ile		
					150					155					160		
Ala	Lys	Asn	Gly	Asp	Asp	Gly	Tyr	Ile	Phe	Tyr	His	Gly	Lys	Asp	Pro		
				165					170					175			
Ser	Arg	Gln	Leu	Pro	Ala	Ser	Gly	Lys	Ile	Thr	Tyr	Lys	Gly	Val	Trp		
			180					185						190			
His	Phe	Ala	Thr	Asp	Thr	Lys	Arg	Gly	Gln	Lys	Phe	Arg	Glu	Ile	Ile		
			195				200					205					
Gln	Pro	Ser	Lys	Asn	Gln	Gly	Asp	Arg	Tyr	Ser	Gly	Phe	Ser	Gly	Asp		
			210			215					220						
Asp	Asp	Glu	Gln	Tyr	Ser	Asn	Lys	Asn	Glu	Ser	Met	Leu	Lys	Asp	Gly		
					230					235					240		
His	Glu	Gly	Tyr	Gly	Phe	Ala	Ser	Asn	Leu	Glu	Val	Asp	Phe	Asp	Asn		
				245					250					255			
Lys	Lys	Leu	Thr	Gly	Lys	Leu	Ile	Arg	Asn	Asn	Ala	Asn	Gln	Asn	Asn		
			260					265					270				
Asn	Thr	Asn	Asn	Asp	Lys	His	Thr	Thr	Gln	Tyr	Tyr	Ser	Leu	Asp	Ala		
			275				280					285					
Thr	Leu	Lys	Gly	Asn	Arg	Phe	Ser	Gly	Lys	Ala	Glu	Ala	Thr	Asp	Lys		
			290			295					300						
Pro	Lys	Asn	Asp	Gly	Glu	Thr	Lys	Glu	His	Pro	Phe	Val	Ser	Asp	Ser		
					310					315					320		
Ser	Ser	Leu	Ser	Gly	Gly	Phe	Phe	Gly	Pro	Gln	Gly	Glu	Glu	Leu	Gly		
				325					330					335			
Phe	Arg	Phe	Leu	Ser	Asn	Asp	Gln	Lys	Val	Ala	Val	Val	Gly	Ser	Ala		
			340					345						350			
Lys	Thr	Lys	Asp	Lys	Pro	Ala	Asn	Gly	Asn	Thr	Ala	Glu	Ala	Ser	Gly		
			355				360					365					
Gly	Thr	Asp	Ala	Ala	Ala	Ser	Gly	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Glu		
			370				375					380					
Asn	Ser	Lys	Leu	Thr	Thr	Val	Leu	Asp	Ala	Val	Glu	Leu	Thr	His	Gly		
					390					395					400		
Gly	Thr	Ala	Ile	Lys	Asn	Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Asn	Ala	Ala	Gln	Leu		
				405					410					415			
Val	Val	Asp	Gly	Ile	Met	Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	Gln	Asn	Ser	Thr	Gly		
			420					425					430				

Lys Asn Asn Gln Pro Asp Gln Gly Lys Asn Gly Gly Thr Ala Phe Ile  
 435 440 445  
 Tyr Lys Thr Thr Tyr Thr Pro Lys Asn Asp Asp Lys Asp Thr Lys Ala  
 450 455 460  
 Gln Thr Val Thr Gly Gly Thr Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp  
 465 470 475 480  
 Ala Asn Gly Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn  
 485 490 495  
 Leu Asn Tyr Leu Lys Tyr Gly Leu Leu Thr Arg Lys Thr Ala Gly Asn  
 500 505 510  
 Thr Val Gly Ser Gly Asn Ser Ser Pro Thr Ala Ala Ala Gln Thr Asp  
 515 520 525  
 Ala Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Asn Lys Ile  
 530 535 540  
 Pro Ser Glu Gln Asn Val Val Tyr Arg Gly Ser Trp Tyr Gly His Ile  
 545 550 555 560  
 Ala Ser Ser Thr Ser Trp Ser Gly Asn Ala Ser Asp Lys Glu Gly Gly  
 565 570 575  
 Asn Arg Ala Glu Phe Thr Val Asn Phe Gly Glu Lys Lys Ile Thr Gly  
 580 585 590  
 Thr Leu Thr Ala Glu Asn Arg Gln Glu Ala Thr Phe Thr Ile Asp Gly  
 595 600 605  
 Lys Ile Glu Gly Asn Gly Phe Ser Gly Thr Ala Lys Thr Ala Glu Leu  
 610 615 620  
 Gly Phe Asp Leu Asp Gln Lys Asn Thr Thr Arg Thr Pro Lys Ala Tyr  
 625 630 635 640  
 Ile Thr Asp Ala Lys Val Lys Gly Gly Phe Tyr Gly Pro Lys Ala Glu  
 645 650 655  
 Glu Leu Gly Gly Trp Phe Ala Tyr Ser Asp Asp Lys Gln Thr Lys Asn  
 660 665 670  
 Ala Thr Asp Ala Ser Gly Asn Gly Asn Ser Ala Ser Ser Ala Thr Val  
 675 680 685  
 Val Phe Gly Ala Lys Arg Gln Gln Pro Val Gln  
 690 695

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 11:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 198 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: N. meningitidis
- (B) SOUCHE: IM2169

[illegible]

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 198 acides aminés
- (B) TYPE: acide aminé
- (D) CONFIGURATION: linéaire

(vi) ORIGINE:

- (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

Thr 1	Lys	Asp	Lys	Thr 5	Glu	Asn	Gly	Ala	Val 10	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr 15	Asp
Ala	Ala	Ala	Ser 20	Asn	Gly	Ala	Ala	Gly 25	Thr	Ser	Ser	Glu	Asn 30	Ser	Lys

```

Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Lys Leu Gly Asp Lys Glu
   35                                40                                45
Val Gln Lys Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp
   50                                55                                60
Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Glu Ala Ser Glu Ser Gly Asn Asn
   65                                70                                75                                80
Gln Ala Asn Gln Gly Thr Asn Gly Gly Thr Ala Phe Thr Arg Lys Phe
   85                                90                                95
Asp His Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Asp Ala Gln Ala Gly Thr Gln
  100                                105                                110
Thr Asn Gly Ala Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Thr Asn Gly
  115                                120                                125
Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr
  130                                135                                140
Leu Lys Tyr Gly Met Leu Thr Arg Lys Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln
  145                                150                                155                                160
Ala Gly Glu Ser Ser Ser Gln Ala Asp Ala Lys Thr Glu Gln Val Glu
  165                                170                                175
Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro
  180                                185                                190
Ser Glu Gln Asn Ile Val
  195

```

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 13:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 198 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: N. meningitidis

(B) SOUCHE: 2223

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

```

Thr Lys Asp Lys Thr Glu Asn Gly Ala Val Ala Ser Gly Gly Thr Asp
  1      5      10      15
Ala Ala Ala Ser Asn Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn Ser Lys
  20      25      30
Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Lys Leu Gly Asp Lys Glu
  35      40      45
Val Gln Lys Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp
  50      55      60
Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Glu Ala Ser Glu Ser Gly Asn Asn
  65      70      75      80

```

Gln Ala Asn Gln Gly Thr Asn Gly Gly Thr Ala Phe Thr Arg Lys Phe  
85 90 95

Asp His Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Asp Ala Gln Ala Gly Thr Gln  
100 105 110

Ala Asn Gly Ala Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Thr Asn Gly  
115 120 125

Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr  
130 135 140

Leu Lys Tyr Gly Met Leu Thr Arg Lys Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln  
145 150 155 160

Ala Gly Glu Ser Ser Ser Gln Ala Asp Ala Lys Thr Glu Gln Val Gly  
165 170 175

Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro  
180 185 190

Ser Glu Gln Asn Ile Val  
195

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 14:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:  
 (A) LONGUEUR: 198 acides aminés  
 (B) TYPE: acide aminé  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

- (vi) ORIGINE:  
 (A) ORGANISME: N. meningitidis  
 (B) SOUCHE: C708

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

Thr Gln Asp Lys Pro Arg Asn Gly Ala Val Ala Ser Gly Gly Thr Gly  
1 5 10 15

Ala Ala Arg Ser Asn Gly Ala Ala Gly Gln Ser Ser Glu Asn Ser Lys  
20 25 30

Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr Leu Asn Asp Lys Lys  
35 40 45

Ile Lys Asn Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val Val Asp  
50 55 60

Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Glu Ala Ser Glu Ser Gly Lys Asn  
65 70 75 80

Gln Ala Asn Gln Gly Thr Asn Gly Gly Thr Ala Phe Thr Arg Lys Phe  
85 90 95

Asn His Thr Pro Lys Ser Asp Glu Lys Asp Thr Gln Ala Gly Thr Ala  
100 105 110

Glu Asn Gly Asn Pro Ala Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Ala Asn Gly  
115 120 125

Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr  
 130 135 140

Leu Lys Tyr Gly Met Leu Thr Arg Lys Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln  
 145 150 155 160

Ala Gly Glu Ser Ser Ser Gln Ala Asp Ala Lys Thr Glu Gln Val Gly  
 165 170 175

Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro  
 180 185 190

Asn Asp Gln Asn Val Val  
 195

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 15:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 211 acides aminés
  - (B) TYPE: acide aminé
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

- (vi) ORIGINE:
  - (A) ORGANISME: N. meningitidis
  - (B) SOUCHE: M978

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

Thr Gln Asp Lys Ala Ala Asn Gly Asn Thr Ala Ala Ala Ser Gly Gly  
 1 5 10 15

Thr Asp Ala Ala Ala Ser Asn Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn  
 20 25 30

Ser Lys Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr Leu Asn Asp  
 35 40 45

Lys Lys Ile Lys Asn Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val  
 50 55 60

Val Asp Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Glu Thr Ser Glu Ser Gly  
 65 70 75 80

Ser Asn Gln Ala Asp Lys Gly Lys Lys Gly Lys Asn Gly Lys Asn Gly  
 85 90 95

Gly Thr Asp Phe Thr Tyr Lys Thr Thr Tyr Thr Pro Lys Asn Asp Asp  
 100 105 110

Lys Asp Thr Lys Ala Gln Thr Gly Ala Ala Gly Ser Ser Gly Ala Gln  
 115 120 125

Thr Asp Leu Gly Lys Ala Asp Val Asn Gly Gly Lys Ala Glu Thr Lys  
 130 135 140

Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu Asn Tyr Leu Lys Tyr  
 145 150 155 160

Gly Met Leu Thr Arg Lys Asn Ser Lys Ser Ala Met Gln Ala Gly Gly  
 165 170 175

Asn Ser Ser Gln Ala Asp Ala Lys Thr Glu Gln Val Glu Gln Ser Met  
180 185 190

Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu Ile Pro Asn Asp Gln  
195 200 205

Asn Val Val  
210

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 16:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:  
 (A) LONGUEUR: 200 acides aminés  
 (B) TYPE: acide aminé  
 (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

- (vi) ORIGINE:  
 (A) ORGANISME: N. meningitidis  
 (B) SOUCHE: 1610

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

Lys Arg Asp Lys Ala Glu Ser Gly Gly Gly Asn Gly Ala Ser Gly Gly  
1 5 10 15

Thr Asp Ala Ala Ala Ser Asn Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn  
20 25 30

Ser Lys Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Lys Ser Gly Gly  
35 40 45

Lys Glu Val Lys Asn Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val  
50 55 60

Val Asp Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Lys Asp Ser Glu Ser Gly  
65 70 75 80

Asn Thr Gln Ala Asp Lys Gly Lys Asn Gly Gly Thr Lys Phe Thr Arg  
85 90 95

Lys Phe Glu His Thr Pro Glu Ser Asp Lys Lys Asp Ala Gln Ala Gly  
100 105 110

Thr Gln Thr Asn Gly Ala Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Thr  
115 120 125

Asn Gly Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu  
130 135 140

Asn Tyr Leu Lys Tyr Gly Leu Leu Thr Arg Lys Thr Ala Gly Asn Thr  
145 150 155 160

Gly Glu Gly Gly Asn Gly Ser Gln Thr Ala Ala Ala Gln Thr Ala Gln  
165 170 175

Gly Ala Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Lys Glu  
180 185 190

Ile Pro Ser Glu Gln Asn Val Val  
195 200



(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 17:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 200 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: N. meningitidis

(B) SOUCHE: 867

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

Thr	Lys	Asp	Lys	Pro	Arg	Asn	Gly	Ala	Val	Ala	Ser	Gly	Gly	Thr	Asp	1		5		10		15
Ala	Ala	Ala	Ser	Asn	Gly	Ala	Ala	Gly	Thr	Ser	Ser	Glu	Asn	Gly	Lys	20		25		30		
Leu	Thr	Thr	Val	Leu	Asp	Ala	Val	Glu	Leu	Thr	Leu	Asn	Asp	Lys	Lys	35		40		45		
Ile	Lys	Asn	Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Asn	Ala	Ala	Gln	Leu	Val	Val	Ser	50		55		60		
Gly	Ile	Met	Ile	Pro	Leu	Met	Pro	Glu	Thr	Ser	Glu	Ser	Gly	Asn	Asn	65		70		75		80
Gln	Ala	Asp	Lys	Gly	Lys	Asn	Gly	Gly	Thr	Ala	Phe	Thr	Arg	Lys	Phe	85		90		95		
Asp	His	Thr	Pro	Lys	Ser	Asp	Glu	Lys	Asp	Thr	Gln	Ala	Gly	Thr	Pro	100		105		110		
Thr	Asn	Gly	Ala	Gln	Thr	Ala	Ser	Gly	Thr	Ala	Gly	Val	Thr	Gly	Gly	115		120		125		
Gln	Ala	Gly	Lys	Thr	Tyr	Ala	Val	Glu	Val	Cys	Cys	Ser	Asn	Leu	Asn	130		135		140		
Tyr	Leu	Lys	Tyr	Gly	Leu	Leu	Thr	Arg	Lys	Thr	Ala	Asp	Asn	Thr	Val	145		150		155		160
Gly	Ser	Gly	Asn	Gly	Ser	Ser	Thr	Ala	Ala	Ala	Gln	Thr	Ala	Gln	Gly	165		170		175		
Ala	Gln	Ser	Met	Phe	Leu	Gln	Gly	Glu	Arg	Thr	Asp	Glu	Lys	Glu	Ile	180		185		190		
Pro	Lys	Glu	Gln	Gln	Asp	Ile	Val									195		200				

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 18:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 198 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: N. meningitidis

(B) SOUCHE: S3032

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

```

Thr Lys Asp Lys Pro Ala Asn Gly Asn Thr Ala Glu Ala Ser Gly Gly
1      5      10      15
Thr Asp Ala Ala Ala Ser Gly Gly Ala Ala Gly Thr Ser Ser Glu Asn
      20      25      30
Ser Lys Leu Thr Thr Val Leu Asp Ala Val Glu Leu Thr His Gly Gly
      35      40      45
Thr Ala Ile Lys Asn Leu Asp Asn Phe Ser Asn Ala Ala Gln Leu Val
      50      55      60
Val Asp Gly Ile Met Ile Pro Leu Leu Pro Gln Asn Ser Thr Gly Lys
      65      70      75      80
Asn Asn Gln Pro Asp Gln Gly Lys Asn Gly Gly Thr Ala Phe Ile Tyr
      85      90      95
Lys Thr Thr Tyr Thr Pro Lys Asn Asp Asp Lys Asp Thr Lys Ala Gln
      100      105      110
Thr Val Thr Gly Gly Thr Gln Thr Ala Ser Asn Thr Ala Gly Asp Ala
      115      120      125
Asn Gly Lys Thr Lys Thr Tyr Glu Val Glu Val Cys Cys Ser Asn Leu
      130      135      140
Asn Tyr Leu Lys Tyr Gly Leu Leu Thr Arg Lys Thr Ala Gly Asn Thr
      145      150      155      160
Val Gly Ser Gly Asn Ser Ser Pro Thr Ala Ala Ala Gln Thr Asp Ala
      165      170      175
Gln Ser Met Phe Leu Gln Gly Glu Arg Thr Asp Glu Asn Lys Ile Pro
      180      185      190
Ser Glu Gln Asn Val Val
      195

```

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 19:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 195 acides aminés

(B) TYPE: acide aminé

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

(A) ORGANISME: N. meningitidis

(B) SOUCHE: 891

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 19:

```

Thr Lys Asp Lys Pro Gly Asn Gly Ala Arg Leu Gln Ala Ala Arg Cys
1      5      10      15

```

Gly	Thr	Ser	Asn	Gly	Ala	Ala	Gly	Gln	Ser	Ser	Glu	Asn	Ser	Lys	Leu
			20					25					30		
Thr	Thr	Val	Leu	Asp	Ala	Val	Glu	Leu	Lys	Leu	Gly	Asp	Lys	Glu	Val
		35					40					45			
Gln	Lys	Leu	Asp	Asn	Phe	Ser	Asn	Ala	Ala	Gln	Leu	Val	Val	Asp	Gly
	50					55					60				
Ile	Met	Ile	Pro	Leu	Leu	Pro	Lys	Asp	Ser	Glu	Ser	Gly	Lys	Asn	Gln
65					70					75					80
Ala	Asp	Lys	Gly	Lys	Asn	Gly	Glu	Thr	Glu	Phe	Thr	Arg	Lys	Phe	Glu
				85					90					95	
His	Thr	Pro	Glu	Ser	Asp	Glu	Lys	Asp	Ala	Gln	Ala	Gly	Thr	Pro	Ser
			100					105					110		
Asn	Gly	Ala	Gln	Thr	Ala	Ser	Asn	Thr	Ala	Gly	Asp	Thr	Asn	Gly	Lys
		115					120					125			
Thr	Lys	Thr	Tyr	Glu	Val	Asn	Leu	Cys	Ser	Asn	Leu	Asn	Tyr	Leu	Lys
	130					135					140				
Tyr	Gly	Leu	Leu	Thr	Arg	Lys	Thr	Ala	Gly	Asn	Thr	Gly	Glu	Gly	Gly
145					150					155					160
Asn	Ser	Ser	Pro	Thr	Ala	Ala	Gln	Thr	Ala	Gln	Gly	Ala	Gln	Ser	Met
				165					170					175	
Phe	Leu	Gln	Gly	Glu	Arg	Thr	Asp	Glu	Lys	Glu	Ile	Pro	Asn	Asp	Gln
			180					185					190		
Asn	Val	Val													
															195

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 20:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 29 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 20:

AAACCCGGAT CCGTTGCCAG CGCTGCCGT

29

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 21:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 85 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 21:

TTTTTTCATG AGATATCTGG CAACATTGTT GTTATCTCTG GCGGTGTAA TCACCGCCGG 60  
GTGCCTGGGT GCGGCGGCA GTTTC 85

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 22:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 22:

GTGTTTTTGT TGAGTGCATG CCTGGGTGGC 30

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 23:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 40 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 23:

TGCGCAAGCT TACAGTTTGT CTTTGGTTTT CGCGCTGCCG 40

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 24:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 40 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 24:

AAAAAGCATG CATAAAACT ACGCGTTACA CCATTCAAGC 40

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 25:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 39 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 25:

TATATAAGCT TACGTTGCAG GCCCTGCCGC GTTTTCCCC 39

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 26:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 29 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 26:

CCCGAATTCT GCCGTCTGAA GCCTTATTC

29

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 27:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 28 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 27:

CCCGAATTCT GCTATGGTGC TGCCTGTG

28

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 28:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 28:

CGCATCCAAA ACCGTACCTG TGCTGCCTGA

30

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 29:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 29:

TTTATCACTT TCCGGGGGCA GGAGCGGAAT

30

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 30:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 30:

GTTGGAACAG CAGACAGCGG TTTGCGCCCC

30

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 31:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 30 paires de bases
  - (B) TYPE: acide nucléique
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: ADN (génomique)

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 31:

GAACATACTT TGTTTCGTTTT TGC GCGTCAA

30

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 32:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 5 acides aminés
  - (B) TYPE: acide aminé
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: N. meningitidis
- (B) SOUCHE: IM2394

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 32:

Tyr Lys Gly Thr Trp  
1 5

(2) INFORMATION POUR LA SEQ ID NO: 33:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
  - (A) LONGUEUR: 15 acides aminés
  - (B) TYPE: acide aminé
  - (D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(vi) ORIGINE:

- (A) ORGANISME: N. meningitidis
- (B) SOUCHE: IM2394

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 33:

Glu Phe Glu Val Asp Phe Ser Asp Lys Thr Ile Lys Gly Thr Leu  
1 5 10 15

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(A) ORGANISME: N. meningitidis  
(B) SOUCHE: IM2394

Glu Gly Gly Phe Tyr Gly Pro Lys Gly Glu Glu Leu  
1 5 10

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (ii) TYPE DE MOLECULE: peptide

(A) ORGANISME: N. meningitidis  
(B) SOUCHE: IM2394

Ala Val Phe Gly Ala Lys  
1 5

### Revendications

1. Un polypeptide ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 du récepteur transferrine d'une souche de *Neisseria meningitidis* de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394, telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1 ou 3, notamment par délétion totale ou partielle d'au moins un domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, à condition que le premier et deuxième domaine ne soient pas simultanément et totalement délévés.
2. Un polypeptide selon la revendication 1, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; notamment par délétion partielle du troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.
3. Un polypeptide selon la revendication 1, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; notamment par délétion totale du troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.
4. Un polypeptide selon la revendication 2 ou 3, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; et qui comporte dans son intégralité, le deuxième domaine de la séquence dont elle est dérivée.
5. Un polypeptide selon la revendication 2 ou 3, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum



d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; notamment par délétion partielle du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.

6. Un polypeptide selon la revendication 2 ou 3, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; notamment par délétion totale du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.
7. Un polypeptide selon la revendication 4, 5 ou 6, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; et qui comporte dans son intégralité, le premier domaine de la séquence dont elle est dérivée.
8. Un polypeptide selon la revendication 4, 5 ou 6, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; par délétion partielle du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.
9. Un polypeptide selon la revendication 4 ou 5, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence respective, IM2169 ou IM2394 ; par délétion totale du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394.
10. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.

11. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
12. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
13. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
14. Un polypeptide selon les revendication 12, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2169 par délétion de tout ou partie de la région qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 281.
15. Un polypeptide selon la revendication 13, ayant une séquence d'acides aminés qui en outre dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2394 par délétion de tout ou partie de la région qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2394 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 266.
16. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 9, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
17. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 4 et 9, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
18. Un polypeptide selon la revendications 2 ou 3, 5 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
19. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 5 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.

20. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 5 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
21. Un polypeptide selon les revendications 2 ou 3, 5 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
22. Un polypeptide selon la revendication 18 ou 20, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement, au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2169, par délétion de la région du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 qui est l'homologue de la région du deuxième domaine de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant de l'acide aminé dans l'une des positions 346 à 361 à l'acide aminé en position 543.
23. Un polypeptide selon la revendication 19 ou 21, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement, au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2394, par délétion de la région du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2394 qui est l'homologue de la région du deuxième domaine de la sous-unité Tbp2 IM2394 allant de l'acide aminé dans l'une des positions 326 à 341 à l'acide aminé en position 442.
24. Un polypeptide selon la revendication 18 ou 20, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2169, par délétion d'au moins une des régions du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 qui sont les homologues des régions de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant :
  - (i) de l'acide aminé en position 362 à l'acide aminé en position 379 ;
  - (ii) de l'acide aminé en position 418 à l'acide aminé en position 444 ;
  - (iii) de l'acide aminé en position 465 à l'acide aminé en position 481 ; et

(iv) de l'acide aminé en position 500 à l'acide aminé en position 520.

25. Un polypeptide selon la revendication 24, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2169, par délétion des régions du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 qui sont les homologues desdites régions (i) à (iv) de la sous-unité Tbp2 IM2169.
26. Un polypeptide selon les revendications 20 et 24 ou 25, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2169, par délétion de tout ou partie de la région qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 281.
27. Un polypeptide selon les revendications 3, 6 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
28. Un polypeptide selon les revendications 3, 6 et 7, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
29. Un polypeptide selon les revendications 3, 6 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169.
30. Un polypeptide selon les revendications 3, 6 et 8, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2394.
31. Un polypeptide selon la revendication 1, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2169 ; par délétion partielle du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169, notamment par délétion d'au moins une des régions du deuxième domaine de ladite sous-unité

**Tbp2 de type IM2169 qui sont les homologues des régions de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant :**

- (i) de l'acide aminé en position 362 à l'acide aminé en position 379,**
- (ii) de l'acide aminé en position 418 à l'acide aminé en position 444,**
- (iii) de l'acide aminé en position 465 à l'acide aminé en position 481, et**
- (iv) de l'acide aminé en position 500 à l'acide aminé en position 520 ; et**

**qui comporte dans leur intégralité, le premier et troisième domaine de la séquence dont elle est dérivée.**

- 32. Un polypeptide selon la revendication 1, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 de la souche de référence IM2169 ; par délétion partielle du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169, notamment par délétion partielle du premier domaine et par délétion d'au moins une des régions du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 qui sont les homologues des régions de la sous-unité Tbp2 IM2169 allant :**

- (i) de l'acide aminé en position 362 à l'acide aminé en position 379,**
- (ii) de l'acide aminé en position 418 à l'acide aminé en position 444,**
- (iii) de l'acide aminé en position 465 à l'acide aminé en position 481, et**
- (iv) de l'acide aminé en position 500 à l'acide aminé en position 520 ; et**

**qui comporte dans son intégralité, le troisième domaine de la séquence dont elle est dérivée.**

- 33. Un polypeptide selon la revendication 32, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et**

troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2169, par délétion de tout ou partie de la région qui est l'homologue de la région du premier domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 allant de l'acide aminé en position 1 à l'acide aminé en position 281.

34. Un polypeptide selon l'une des revendication 31 à 33, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 de type IM2169 dont les premier, deuxième et troisième domaines sont définis par alignement au maximum d'homologie, sur la séquence de la sous-unité Tbp2 IM2169, telle que montrée dans l'ID SEQ NO 1, par délétion des régions du deuxième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 qui sont les homologues desdites régions (i) à (iv) de la sous-unité Tbp2 IM2169.
35. Un polypeptide selon l'une des revendications 10, 12, 14, 16, 18, 20, 22, 24 à 27, 29, et 31 à 33, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 IM2169.
36. Un polypeptide selon l'une des revendications 11, 13, 15, 17, 19, 21, 23, 28 et 30, ayant une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 IM2394.
37. Un polypeptide selon l'une des revendications 1 à 36, ayant une séquence qui comprend au moins 50 acides aminés.
38. Un fragment d'ADN isolé codant pour un polypeptide selon l'une des revendications 1 à 37.
39. Une composition pharmaceutique pour induire une réponse immunitaire à l'encontre de *N. meningitidis*, comprenant à titre de principe actif, au moins un polypeptide selon l'une des revendications 1 à 37.
40. Une composition pharmaceutique selon la revendication 39, qui comprend à titre de principe actif, au moins un premier et au moins un deuxième polypeptides selon l'une des revendications 1 à 37 ; ledit premier polypeptide ayant une séquence qui dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 et ledit deuxième polypeptide ayant une séquence qui dérive de celle d'une sous-unité Tbp2 de type IM2394.

41. Une composition pharmaceutique selon la revendication 40, dans laquelle ledit au moins un deuxième polypeptide est selon l'une des revendications 11, 13, 15, 19, 21, 23, 28 et 30.
42. Une composition pharmaceutique selon la revendication 41, dans laquelle ledit au moins un deuxième polypeptide est selon l'une des revendications 11, 19, 23 et 28.
43. Une composition pharmaceutique selon la revendication 40, 41 ou 42, dans laquelle ledit au moins un deuxième polypeptide a une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 IM2394.
44. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 40 à 43, dans laquelle ledit au moins un premier polypeptide est selon l'une des revendications 10, 12, 14, 18, 20, 22, 27 et 29.
45. Une composition pharmaceutique selon la revendication 44, dans laquelle ledit au moins un premier polypeptide est selon l'une des revendications 10, 18, 22 et 27.
46. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 40 à 43, dans laquelle ledit au moins un premier polypeptide est selon l'une des revendications 31 à 34.
47. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 40 à 43, dans laquelle ledit au moins un premier polypeptide est selon la revendication 16.
48. Une composition pharmaceutique selon l'une des revendications 44 à 47, dans laquelle ledit au moins un premier polypeptide a une séquence d'acides aminés qui dérive de celle de la sous-unité Tbp2 IM2169.
49. Une composition pharmaceutique selon la revendication 47, qui comprend au moins un troisième polypeptide qui est selon la revendication 16.
50. Un anticorps monoclonal :
  - (i) capable de reconnaître un épitope présent dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 ; ledit épitope ayant une séquence homologue à celle présente dans le premier domaine de la sous-unité Tbp2 de

la souche IM2394 et sélectionnée parmi YKGTW, EFEVDFSDKTIKGTL, EGGFYGPKGEEL et AVFGAK; et de manière optionnelle,

- (ii) incapable de reconnaître l'épitope présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, dont la séquence est homologue à celle de l'épitope du premier domaine qui est reconnu.

51. Un anticorps monoclonal selon la revendication 50,

- (i) capable de reconnaître la région présente dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394 dont la séquence est homologue à la séquence EGGFYGPKGEEL présente dans le premier domaine de la sous-unité Tbp2 de la souche IM2394 ; et de manière optionnelle,
- (ii) incapable de reconnaître l'épitope présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 de type IM2169 ou IM2394, épitope équivalent de celui qui est reconnu, dont la séquence est homologue à la séquence SGGFYGKNAIEM présente dans le troisième domaine de la sous-unité Tbp2 de la souche IM2394.

52. Un anticorps monoclonal selon la revendication 51,

- (i) capable de reconnaître l'épitope GFYGPK, présent dans le premier domaine d'une sous-unité Tbp2 de la souche IM2394 ; et
- (ii) incapable de reconnaître l'épitope équivalent présent dans le troisième domaine de ladite sous-unité Tbp2 IM2394.

53. Une composition pharmaceutique pour traiter par immunothérapie passive une infection à *N. meningitidis*, qui comprend à titre de principe actif, un anticorps monoclonal selon l'une des revendications 50 à 52.



Figure 1

IM2169

M978

```

      10      20      30      40      50      60
CLGGGGSFDLDSVDTEAPRPAPKYQDVSSEKPAQKDQGGYGFMRLKRRNWYPGAE--ESEVKLNESDW
=====
CLGGGGTFDLDSVDTEAPRPAPKYQDVSSEKPAQKDQGGYGFMRLKRRNWHQPANPKEDIKLSENDW
      10      20      30      40      50      60      70

70      80      90      100     110     120     130
EATGLPTKPKELPKRQKSVIEKVETDGSDIYSSPYLTPSNHQNGSAGNGVNQPKNQATGHENFQYVYSG
=====
EATGLPGNPKNLPERQKSVIEKVKTGSDSNIIYSSPYLTQSNHONGSA-N---QPKNEVKDYKEFKYVYSG
      80      90      100     110     120     130

      150     160     170     180     190     200
WFKYKHAASE--KDFS--NKKIKSGDDGYIFYHGEKPSRQLPASGKVIYKGVWHFVTDTKKGQDFREIIQPS
=====
WFKYKHALEIIKENNLIGAKSGDDGYIFYHGEKPSRQLPVSSEVITYKGVWHFVTDTKQGQKFNDILGTS
      140     150     160     170     180     190     200

      210     220     230     240     250     260     270
KKQGDRIYSGFSGDGSEESYKNESTLKDDHEGYGFTSNLEVDGNGKKLTGKLIRNNASLNNTNNDKHTT
=====
KKQGDRIYSGFPGDDGEEYSKNEATLQGSQEGYGFTSNLKVDNFNKKLTGELIRNN--RVTNATANDKYTT
      210     220     230     240     250     260     270

      280     290     300     310     320     330     340
QYYSLEAQITGNRFNGTATATDKKEN--ETKLHPFVSDSSSLSGGFFGPGQGEELGFRFLSDDQKVAVVGSA
=====
QYYSLEAQVTGNRFNGKATATDKPGTGETKQHPFVSDSSSLSGGFFGPGKGEELGFRFLSNDQKVAVVGSA
      280     290     300     310     320     330     340

      350     360     370     380     390     400     410
KTKDKLENG--AAAGSGTAAASGGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNAAQLVVDGIM
=====
KTQDKAANGNTAAASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNAAQLVVDGIM
      350     360     370     380     390     400     410

      420     430     440     450     460     470
IPLLPKDSESGNTQADKKGK---NG--G--TEFTRKFEHTPESDKKD--AQAGTQ--TNGAQTASNTAGDTNG
=====
IPLLPESESNSQADKKGKNGKNGGTDFTYKTTYTPKNDDKDTKAQTGAAGSSGAQTDLGKADVNGG
      420     430     440     450     460     470     480

      480     490     500     510     520     530     540
K--TKTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSKSAMQAGGNSSQADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPTDQN
=====
KAETKTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSKSAMQAGGNSSQADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPNDQN
      490     500     510     520     530     540     550

```

550 560 570 580 590 600 610  
VVYRGSWYGHIANGTSWSGNASDKEGGNRAEFTVNFADKKITGKLTAEENRQAQTFTIEGMIQNGFEGTA  
=====

560 570 580 590 600 610 620  
VVYRGSWYGHIASSTSWSGNASNATSGNRAEFTVNFDTKKINGTLTAENRQEATFTIDGKIEGNGFSGTA  
=====

620 630 640 650 660 670 680  
KTAESGFDLDQKNTTTRTPKAYITDAKVKGGFYGPKAEEELGGWFAYPGDKQTEKATATSSDGNSASSATVV  
=====

630 640 650 660 670 680 690  
KTADLGFDLDQSNTTGTTPKAYITDAKVQGGFYGPKAEEELGGWFAYPGDKQTEKATVASGDGNSASSATVV  
=====

690  
FGAKRQQPVQ  
=====

700

Figure 2

IM2169

6940

```

      10      20      30      40      50      60      70
CLGGGGSFDLDSVDTEAPRPAPKYQDVSSSEKPPQAQKDQGGYGFMRLKRRNWYPGAESEVKLNESDWEA
=====
CLGGGGTFDLDSVDTEAPRPDPKYQDVSSSEKPPQAQKDQGGYGFMRLKRRNWYSAAKEDEVKLNESDWET
      10      20      30      40      50      60      70

      80      90     100     110     120     130
TGLPTKPKELPKRQKSVEIKVETD-GDSDIYSSPYLTPSNHQNGSAGNGVNPKNQATGHENFQYVYSGW
=====
TGLPTEPKKLPLKQESVISKVQANNGDNNIYTSPYLTQSNHQNSSINGGANLPKNEVTNYKDFKYVYSGW
      80      90     100     110     120     130     140

      150     160     170     180     190     200
FYKHAASE--KDFSNNK-IKSGDDGYIFYHGEKPSRQLPASGKVIYKGVWHFVTDTKKGQDFREIIQPSK
=====
FYKHAKNEIIRENSSIKGAKNGDDGYIFYHGEKPSRQLPASGTVTYKGVWHFATDVKKSQNFRDIIQPSK
      150     160     170     180     190     200     210

      210     220     230     240     250     260     270
KQGDYSGFSGDGSSEYSNKNESTLKDDHEGYGFTSNLEVDGNNKKLTGKLI RNNASLNNTNNDKHTTQ
=====
KQGDYSGFSGDDDEQYSNKNESMLKDGQEGYGFTSNLEVDGSKKLTGKLI RNN-RVTNAPTNDKYTTQ
      220     230     240     250     260     270

      280     290     300     310     320     330     340
YYSLDAQITGNRFNGTATATDKKENE-TKLHPFVSDSSSLSGGFFGPQGEELGFRFLSDDQKVAVVGS AK
=====
YYSLDAQITGNRFNGKAIRTDKPD TGGTKLHPFVSDSSSLSGGFFGPKGEELGFRFLSDDKKVAVVGS AK
      290     300     310     320     330     340

      350     360     370     380     390     400     410
TKDKLENGAAASGSTGAAASGGAAGTSSSENSKLT TVLDAVELT LNDKKIKNLDNFSNAAQLVVDGIM I PL
=====
TKDKTENGAVASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLT TVLDAVELKLGDKEVQKLDNFSNAAQLVVDGIM I PL
      360     370     380     390     400     410

      420     430     440     450     460     470     480
LPKDSESGNTQADKGKNGGTEFTRKFEHTPESDKKDAQAGTQTNGAQTASNTAGDTNGKTKTYEVEVCCS
=====
LPEASESGNNQANQGTNGGTAFTRKFDHTPESDKKDAQAGTQTNGAQTASNTAGDTNGKTKTYEVEVCCS
      430     440     450     460     470     480

      490     500     510     520     530     540     550
NLNYLKYGMLTRKNSKSAMQAGGNSSQADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPTDQNVVYRGSWYGH IANG
=====
NLNYLKYGMLTRKNSKSAMQAGESSSQADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPSEQNIVYRGSWYGY IAND
      500     510     520     530     540     550

      560     570     580     590     600     610     620
--TSWSGNASDKEGGNRAEFTVNFADKKITGKLTAENRQAQFTFTIEGMIQNGFEGTAKTAESGFDLDQK
=====
KSTWSGNASNATSGNRAEFTVNFADKKITGTLTADNRQEATFTIDGNIKDNFEGTAKTAESGFDLDQS
      570     580     590     600     610     620

```

630	640	650	660	670	680	690
NTTRTPKAYITDAKVKGGFYGPKEELGGWFAYPGDKQTEKATATSSDGNSASSATVVFGAKRQQPVQ						
=====						
NTTRTPKAYITDAKVGGGFYGPKEELGGWFAYPGDKQT-KN-ATNASGNS-S-ATVVFGAKRQQFVR						
640	650	660	670	680	690	

Figure 3

IM2169

S3032

```

      10      20      30      40      50      60
CLGGGG-SFDLDSVDTEAPRPAPKYQDVSSEKPAQKDQGGYGFMRLKRRNWYPGAESEVKLNESDWE
=====
CLGGGGGSFDLDSVDTEAPRPAPKYQDVSSEKPAQKDQGGYGFMRLKRRNWYPSAKENEVKLNESDWE
      10      20      30      40      50      60      70

      80      90     100     110     120     130
ATGLPTKPKELPKRQKSVIEKVETDGDSD---IYSSPYLTSPSNHQNGSAGNGVNQPKNQATGHENFQYVY
-----
TTGLPSNPKNLPERQKSVIDQVETDGDSSNNSIYSSPYLTQSNHQNGNTGNGVNQPKNEVTDYKNFKYVY
      80      90     100     110     120     130     140

      140     150     160     170     180     190     200
SGWIFYKHAASEKDFS-NKKI-KSGDDGYIFYHGEKPSRQLPASGKVIYKGVWHFVTDTKKGQDFREIIQP
-----
SGWIFYKHAKREVNLAVEPKIAKNGDDGYIFYHGKDPNRQLPASGKITYKGVWHFATDTKRGQKFREIIQP
      150     160     170     180     190     200     210

      210     220     230     240     250     260     270
SKKQGDRIYSGFSGDSEYSNKNESLTKDDHEGYGFTSNLEVDGFGNKKLTGKLI RNNASLNNNTNNDKHT
-----
SKNQGDRIYSGFSGDDDEQYSNKNESMLKDGHEGYGFASNLEVDGDNKKLTGKLI RNNANQNNTNNDKHT
      220     230     240     250     260     270     280

      280     290     300     310     320     330     340
TQYYSLDAQITGNRFNGTATATDK-KEN-ETKLHPFVSDSSSLSGGFFGPGQGEELGFRFLSDDQKVAVVG
-----
TQYYSLDATLKGNRFSGKAEATDKPKNDGETKEHPFVSDSSSLSGGFFGPGQGEELGFRFLSNDQKVAVVG
      290     300     310     320     330     340     350

      350     360     370     380     390     400     410
SAKTKDKLENG-AA-ASGSTGAAASGGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNAAQLVVDG
-----
SAKTKDKPANGNTAEASGGTDAAASGGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTHGGTAIKNLDNFSNAAQLVVDG
      360     370     380     390     400     410     420

      420     430     440     450     460     470     480
IMIPLLPKDSESGNTQADKGKNGGTEFTRKFEHTPESDKKDAQAGTQTNGAQTASNTAGDTNGKTKTYEV
-----
IMIPLLQNSTGKNNQPDQKGNGGTAFIYKTTYTPKNDDKDTKAQTVTGGTQTASNTAGDANGTKTKTYEV
      430     440     450     460     470     480     490

      490     500     510     520     530     540     550
EVCCSNLNYLKYGMLTRKNSKSAMQAGGNSSQADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPTDQNVVYRGSWYG
-----
EVCCSNLNYLKYGLLTRKTAGNTVSGSNSSPTAAQTD--QSMFLQGERTDENKIPSEQNVVYRGSWYG
      500     510     520     530     540     550

      560     570     580     590     600     610     620
HIANGTSWSGNASDKEGGNRAEFTVNFADKKITGKLTAE NRQAQFTTIEGMIQNGFEGTAKTAESGFDL
-----
HIASSTWSGNASDKEGGNRAEFTVNFGEKKITGTLTAENRQEATFTIDGKIEGNGFSGTAKTAELGFDL
      570     580     590     600     610     620

```

630	640	650	660	670	680	690
DQKNTTRTPKAYITDAKVKGGFYGPKAEEELGGWFAYPGDKQTEKATATSSDGNSASSATVVFGAKRQQPVQ						
=====						
DQKNTTRTPKAYITDAKVKGGFYGPKAEEELGGWFAYSDDKQTKNATDASGNGNSASSATVVFGAKRQQPVQ						
640	650	660	670	680	690	

Figure 4

```

      10      20      30      40      50      60
346      361      380
1  TKDKLENGAA--ASGSTGAAASGGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNA 58
2  TKDKTENGAV--ASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELKLGDKEVQKLDNFSNA 58
3  TKDKTENGAV--ASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELKLGDKEVQKLDNFSNA 58
4  TQDKPRNGAV--ASGGTGAARSNGAAGQSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNA 58
5  TQDKAANGNTAAASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNA 60
6  KRDKAESGGGNGASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELKSGGKEVKNLDNFSNA 60
7  TKDKPRNGAV--ASGGTDAAASNGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTLNDKKIKNLDNFSNA 58
8  TKDKPRNGNTAEASGGTDAAASGGAAGTSSSENSKLTTVLDAVELTHGGTAIKNLDNFSNA 60
9  TKDKPNGA---RLQAARCGTSNGAAGQSSSENSKLTTVLDAVELKLGDKEVQKLDNFSNA 57
C  ++DK::*G+:+:*****++S+GAAG+SEN*KLTTVLDAVEL:+++:++LDNFSNA

      70      80      90      100      110      120
      417      445
1  AQLVVDGIMIPLLPKDSESGNTQADKGGK-----NGGTEFTRKFEHTPESDKKDAQAGTQ 112
2  AQLVVDGIMIPLLPEASESGNNQANQGT-----NGGTAFTRKFDHTPESDKKDAQAGTQ 112
3  AQLVVDGIMIPLLPEASESGNNQANQGT-----NGGTAFTRKFDHTPESDKKDAQAGTQ 112
4  AQLVVDGIMIPLLPEASESGNNQANQGT-----NGGTAFTRKFNHTPKSDEKDTQAGTA 112
5  AQLVVDGIMIPLLPETSESGSNQADKGGKKGKNGKNGGTDFTYKTTYTPKNDDKDTKAQTG 120
6  AQLVVDGIMIPLLPKDSESGNTQADKGGK-----NGGTFTRKFEHTPESDKKDAQAGTQ 114
7  AQLVVSGIMIPLMPETSESGNNQADKGGK-----NGGTAFTRKFDHTPKSDEKDTQAGTP 112
8  AQLVVDGIMIPLLPQNSTGKNNQPDQGGK-----NGGTAFIYKTTYTPKNDDKDTKAQTV 114
9  AQLVVDGIMIPLLPKDSESGNNQADKGGK-----NGTEFTRKFEHTPESDEKDAQAGTP 111
C  AQLVV*GIMIP*L:P:.S****+Q*+:G:      NG*T:F*+K+.+TP:+D:KD:+A+T:

      130      140      150      160      170      180
      465      482      499
1  TNGAQTASNTAGDTNGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSEKAMQAGGSSSQ 167
2  TNGAQTASNTAGDTNGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSEKAMQAGGSSSQ 167
3  ANGAQTASNTAGDTNGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSEKAMQAGGSSSQ 167
4  ENGNPAASNTAGDANGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSEKAMQAGGSSSQ 167
5  AAGSSGAQTDLGKADVNGGKAETKTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKNSEKAMQAGGSSSQ 180
6  TNGAQTASNTAGDTNGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKTAGNTGEGGNGSQ 169
7  TNGAQTASGTAGVTGGQAG-----KTYAVEVCCSNLNYLKYGMLTRKTADNTVGSNGGSS 168
8  TGGTQTASNTAGDANGKT-----KTYEVEVCCSNLNYLKYGMLTRKTAGNTVGSNGSSPT 169
9  SNGAQTASNTAGDTNGKT-----KTYEVNLC-SNLNYLKYGMLTRKTAGNTGEGGNGSSPT 165
C  :+G+++A***G+++++.      KTY*V**C*SNLNYLKYG:LTRK:~::~G::S+:

      190      200      210
      521
1  ADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPTDQ-NVV 198
2  ADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPSEQ-NIV 198
3  ADAKTEQVGQSMFLQGERTDEKEIPSEQ-NIV 198
4  ADAKTEQVGQSMFLQGERTDEKEIPNDQ-NVV 198
5  ADAKTEQVEQSMFLQGERTDEKEIPNDQ-NVV 211
6  AAAQTAQGAQSMFLQGERTDEKEIPSEQ-NVV 200
7  AAAQTAQGAQSMFLQGERTDEKEIPKEQQDIV 200
8  AAAQTD--AQSMFLQGERTDENKIPSEQ-NVV 198
9  AA-QTAQGAQSMFLQGERTDEKEIPNDQ-NVV 195
C  A::~T::~:QSMFLQGERTDE**IP::Q  *+V

```

Figure 5

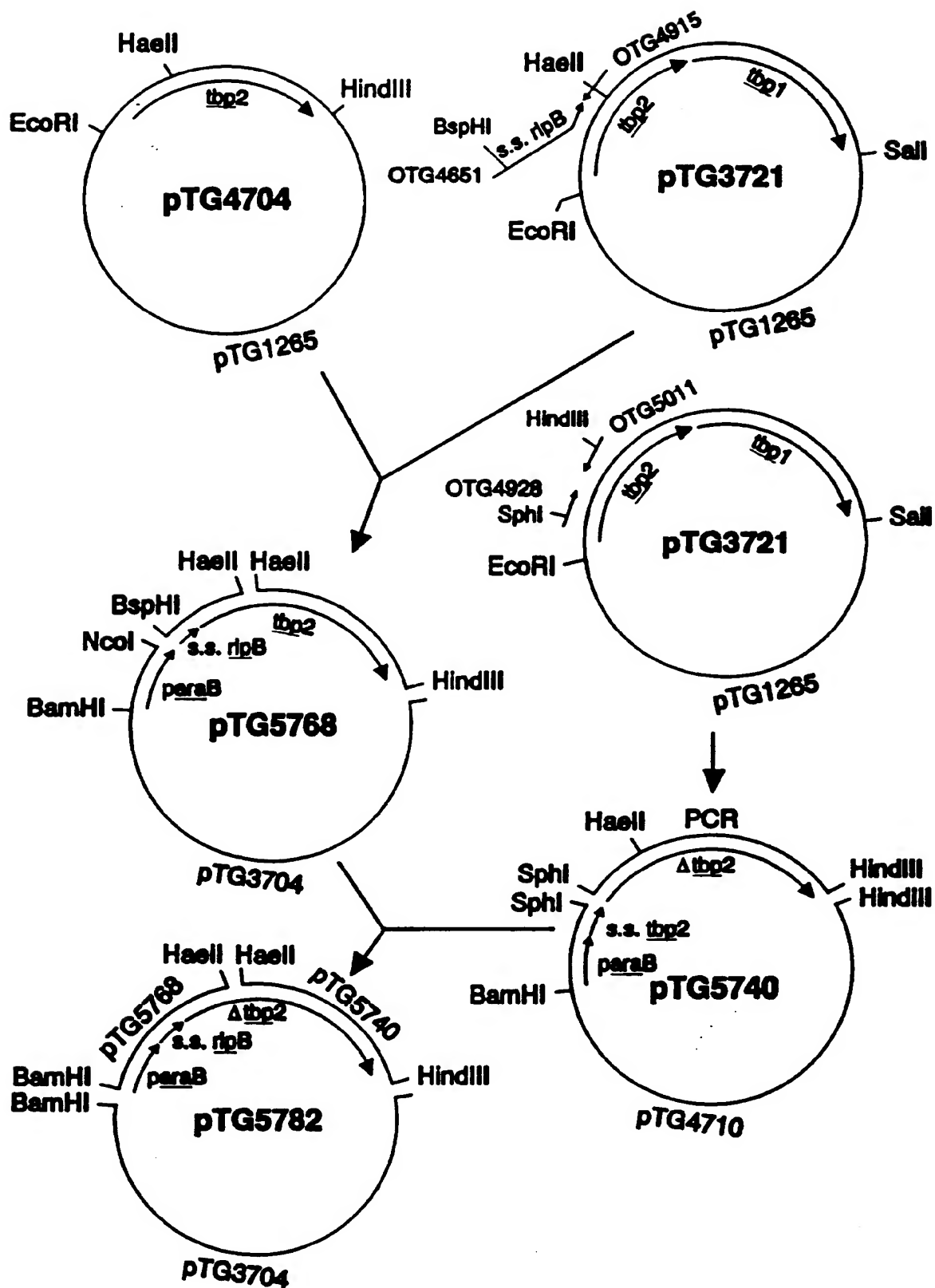




Figure 6

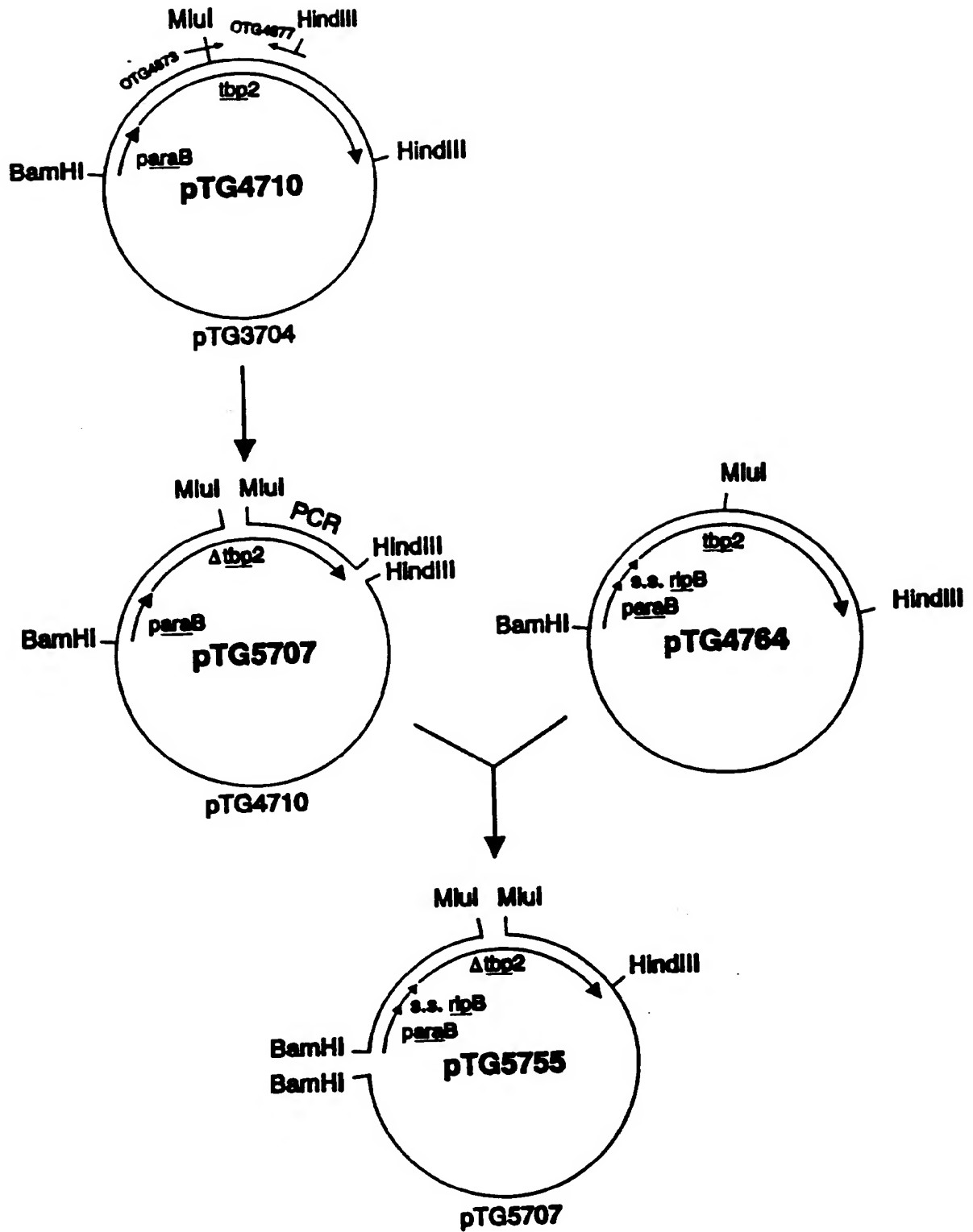
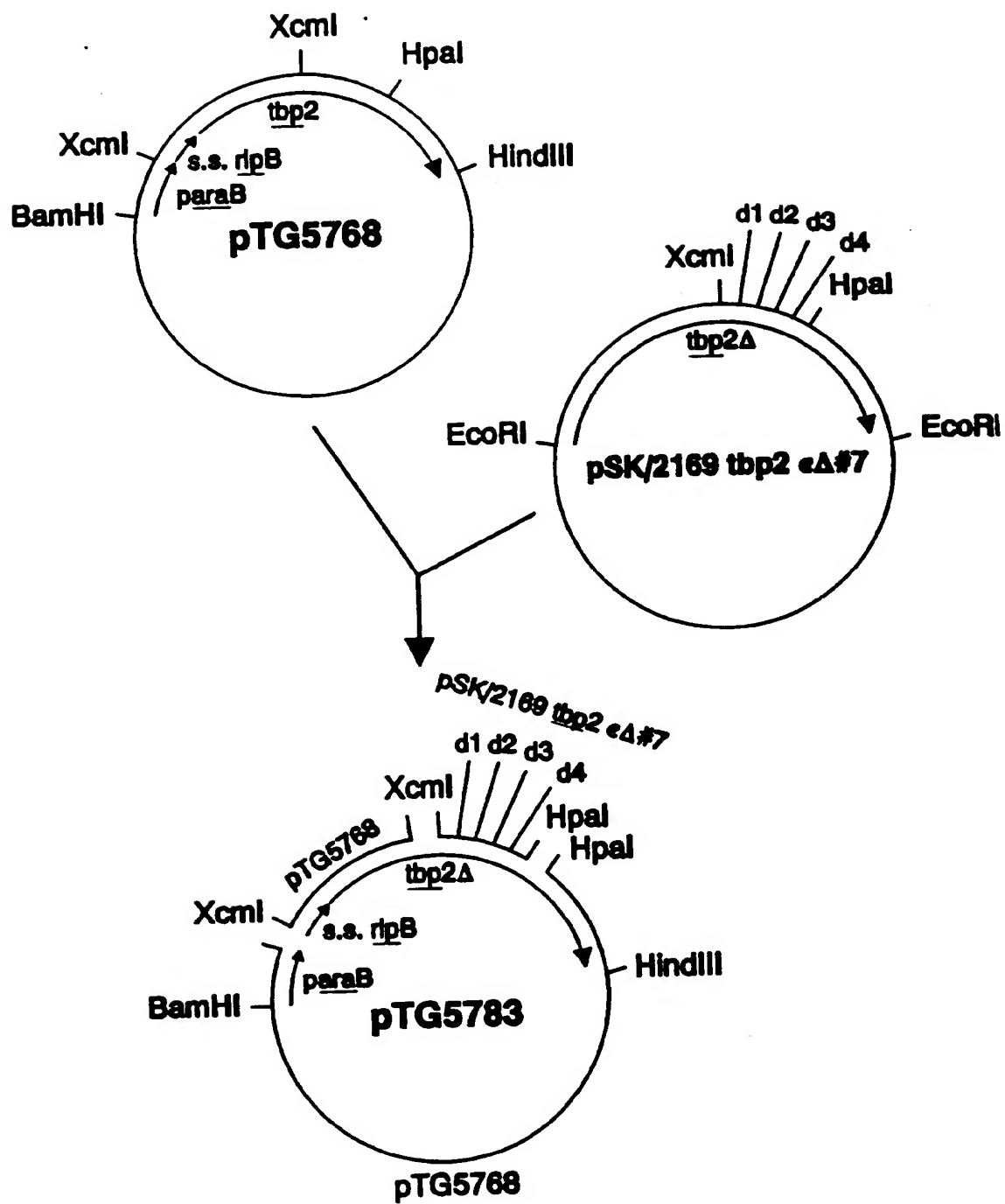


Figure 7



RAPPORT DE RECHERCHE  
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications  
déposées avant le commencement de la recherche

2720408

N° d'enregistrement  
nationalFA 502518  
FR 9406594

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
X	FR-A-2 692 592 (PASTEUR MERIEUX) 24 Décembre 1993 * le document en entier * ---	1-53
D,X	WO-A-93 06861 (PASTEUR MERIEUX) 15 Avril 1993 * le document en entier * ---	1-53
X	WO-A-93 07172 (PASTEUR MERIEUX SÉRUMS ET VACCINS) 15 Avril 1993 * le document en entier * ---	1-53
A	INFECTION AND IMMUNITY, vol.60, no.6, Juin 1992, WASHINGTON US pages 2391 - 2396 STEVENSON, P. ET AL.; 'Common antigenic domains in Transferrin-Binding protein 2 of Neisseria meningitidis, Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus influenzae Type b' * le document en entier * ---	
A	WO-A-94 05703 (GLOBAL TEK, INC.; US) 17 Mars 1994 -----	
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C12N C07K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
7 Février 1995		Nauche, S
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ----- &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p>		